

## 1

## 明細書

## 2-アミノビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体

## 技術分野

5 本発明は、医薬として有用な2-アミノビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩、その水和物、又はそれらを有効成分とする医薬に関する。更に詳しくは、統合失調症、不安及びその関連疾患、二極性障害、てんかん等の精神医学的障害、並びに、薬物依存症、認知障害、アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病、パーキンソン病、筋硬直に伴う運動障害、脳虚血、脳不全、脊髄障害、頭部障害等の神経学的疾患の治療及び予防に有効な新規2-アミノビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体などに関する。

## 背景技術

15 近年、グルタミン酸受容体遺伝子のクローニングが相次ぎ、グルタミン酸受容体には驚異的な数のサブタイプが存在することが明らかとなった。現在、グルミン酸受容体は、「受容体がイオンチャネル型構造を持つイオノトロピック型」及び「受容体がG-タンパク質と共に作用しているメタボトロピック型」の2つに大きく分類されている(Science, 258, p. 597-603, 1992年(下記非特許文献1)参照)。そして、イオノトロピック受容体は、薬理学的にN-メチル-D-アスパラギン酸(NMDA)、 $\alpha$ -アミノ-3-ヒドロキシ-5-メチルイソキサゾール-4-プロピオネート(AMPA)及びカイネートの3種類に分類される(非特許文献1参照)。そして、メタボトロピック受容体はタイプ1～タイプ8の8種類に分類される(J. Neurosci., 13, p. 1372-1378, 1993年(下記非特許文献2)、及びNeuropharmacol., 34, p. 1-26, 1995年(下記非特許文献3参照))。

また、メタボトロピックグルタミン酸受容体は、薬理学的に3つのグループに分類される。この中で、グループII(mGluR2/mGluR3)は、アデニルサイクラーゼと結合し、サイクリックアデノシン1リン酸(cAMP)のホルスコリン刺激性の蓄積を抑制する(Trends Pharmacol. Sci., 14, p. 13, 1993年

(下記非特許文献4) 参照)。このことから、グループIIメタボトロピックグルタミン酸受容体に拮抗する化合物は、急性及び慢性の精神医学的疾患並びに神経学的疾患の治療又は予防に有効であると考えられる。

5 文献リスト

非特許文献1 : Science, 258, p. 597-603, 1992年  
 非特許文献2 : J. Neurosci., 13, p. 1372-1378, 1993年  
 非特許文献3 : Neuropharmacol., 34, p. 1-26, 1995年  
 非特許文献4 : Trends Pharmacol. Sci., 14, p. 13, 1993年

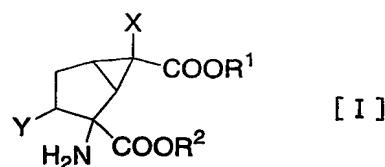
10

本発明の目的は、統合失調症、不安及びその関連疾患、うつ病、二極性障害、てんかん等の精神医学的障害の治療及び予防、並びに、薬物依存症、認知障害、アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病、パーキンソン病、筋硬直に伴う運動障害、脳虚血、脳不全、脊髄障害、頭部障害等の神経学的疾患の治療効果及び予防効果を有する薬物であって、グループIIメタボトロピックグルタミン酸受容体に拮抗する薬物を提供することである。

15 発明の開示

本発明者らは2-アミノ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸誘導体について鋭意検討した結果、グループIIメタボトロピックグルタミン酸受容体に影響を及ぼす新規2-アミノ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸誘導体及びそのエステル誘導体を見出し、本発明を完成するに至った。

25 かかる本発明は、式 [I]



[式中、

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、同一又は異なって、水素原子、C<sub>1-10</sub>アルキル基、フェニル基、ナフチル基、1若しくは2個のフェニル基で置換されたC<sub>1-10</sub>アルキル基、C<sub>2-10</sub>アルケニル基、C<sub>2-10</sub>アルキニル基、ヒドロキシルC<sub>2-10</sub>アルキル基、C<sub>1-10</sub>アルコキシカルボニルC<sub>1-10</sub>アルキル基、アミノC<sub>2-10</sub>アルキル基、又はC<sub>1-10</sub>アルコキシC<sub>1-10</sub>アルキル基を示し、

Xは、水素原子又はフッ素原子を示し、

Yは、アミノ基、-SR<sup>3</sup>、-S(O)<sub>n</sub>R<sup>7</sup>、-SCHR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-S(O)<sub>n</sub>CHR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-NHCHR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-N(CHR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)(CHR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)、-NHCOR<sup>3</sup>、又は-OCOR<sup>7</sup>を示す（式中、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は、同一又は異なって、水素原子、C<sub>1-10</sub>アルキル基、フェニル基、ナフチル基、1～7個のハロゲン原子で置換されたナフチル基、複素芳香族基を示すか、又は、“ハロゲン原子、フェニル基、C<sub>1-10</sub>アルキル基、C<sub>1-10</sub>アルコキシ基及びトリフルオロメチル基からなる群より選ばれる1～5個の置換基で置換されたフェニル基”を示し、

R<sup>7</sup>は、C<sub>1-10</sub>アルキル基、フェニル基、ナフチル基、1～7個のハロゲン原子で置換されたナフチル基、又は複素芳香族基を示すか、又は、“ハロゲン原子、フェニル基、C<sub>1-10</sub>アルキル基、C<sub>1-10</sub>アルコキシ基及びトリフルオロメチル基からなる群より選ばれる1～5個の置換基で置換されたフェニル基”を示し、nは1又は2の整数を示す。）]で表される2-アミノービシクロ[3.1.0]ヘキサン-2、6-ジカルボン酸誘導体（以下、「本発明の化合物」ともいう。）、その医薬上許容される塩又はその水和物である。

本明細書において使用される用語は、以下に定義されるとおりである。

C<sub>1-10</sub>アルキル基とは、炭素原子を1～10個有する直鎖状、炭素原子を3～10個有する分岐鎖状、又は炭素原子を3～10個有する環状アルキル基である。直鎖状アルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基などが挙げられる。分岐鎖状アルキル基としては、例えば、イソプロピル基、イソブチル基、

1-メチルプロピル基、t-ブチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、3-メチルブチル基、1-エチルプロピル基、1,1-ジメチルプロピル基、2,2-ジメチルプロピル基、1,2-ジメチルプロピル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、4-メチルペンチル基、5-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1,1-ジメチルブチル基、1,2-ジメチルブチル基、1,3-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、2,3-ジメチルブチル基、3,3-ジメチルブチル基、5-メチルヘキシル基、3-エチルペンチル基、1-プロピルブチル基、1,4-ジメチルペンチル基、3,4-ジメチルペンチル基、1,2,3-トリメチルブチル基、1-イソプロピルブチル基、4,4-ジメチルペンチル基、5-メチルヘプチル基、4-エチルヘキシル基、2-プロピルペンチル基、2,5-ジメチルヘキシル基、4,5-ジメチルヘキシル基、2-エチル-3-メチルペンチル基、1,2,4-トリメチルペンチル基、2-メチル-1-イソプロピルブチル基、3-メチルオクチル基、2,5-ジメチルヘプチル基、1-(1-メチルプロピル)-2-メチルブチル基、1,4,5-トリメチルヘキシル基、1,2,3,4-テトラメチルペンチル基、6-メチルノニル基、5-エチル-2-メチルヘプチル基、2,3-ジメチル-1-(1-メチルプロピル)ブチル基、シクロプロピルメチル基、2-(シクロプロピル)エチル基、3-(シクロブチル)ペンチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基などが挙げられる。環状アルキル基としては、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、などが挙げられる。

$C_{2-10}$ アルケニル基とは、少なくとも1個の二重結合を有する、炭素原子を2~10個有する直鎖状、炭素原子を3~10個有する分岐鎖状、又は、炭素原子を5~10個有する環状アルケニル基を示し、例えば、ビニル基、アリル基、3-ブテニル基、4-ペンテニル基、5-ヘキセニル基、6-ヘプテニル基、7-オクテニル基、8-ノネニル基、9-デセニル基、1-メチル-2-ブテニル基、2-メチル-2-ブテニル基、2-メチル-3-ブテニル基、2-ペンテニル基、2-メチル-2-ヘキセニル基、2-シクロペンテニル基などが挙げられる。

$C_{2-10}$ アルキニル基とは、少なくとも1個の三重結合を有する、炭素原子2~

10 個有する直鎖状又は炭素原子を4～10個有する分岐状のアルキニル基を示し、例えば、2-プロピニル基、3-ブチニル基、4-ペンチニル基、5-ヘキシニル基、6-ヘプチニル基、7-オクチニル基、8-ノナイル基、9-デシニル基、3-ペンチニル基、4-メチル-2-ペンチニル基などが挙げられる。

5 1若しくは2個のフェニル基で置換されたC<sub>1-10</sub>アルキル基とは、例えば、ベンジル基、ジフェニルメチル基、2-フェニルエチル基、2-フェニルプロピル基、1-メチル-1-フェニルエチル基、1-メチル-2-フェニルペンチル基などが挙げられる。

10 ヒドロキシC<sub>2-10</sub>アルキル基とは、少なくとも1個のヒドロキシル基によって置換されたC<sub>2-10</sub>アルキル基を示し、例えば、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基、4-ヒドロキシブチル基、5-ヒドロキシペンチル基、6-ヒドロキシヘキシル基、7-ヒドロキシヘプチル基、8-ヒドロキシオクチル基、9-ヒドロキシノニル基、10-ヒドロキシデシル基、2-ヒドロキシプロピル基、2、3-ジヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシ-3-メチルブチル基などが挙げられる。

15 C<sub>1-10</sub>アルコキシカルボニルC<sub>1-10</sub>アルキル基とは、炭素数1～6個の直鎖状又は分岐鎖状のアルコキシカルボニル基によって置換された炭素数1～10個のアルキル基を示し、例えば、メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、プロピルオキシカルボニルメチル基、イソプロポキシカルボニルメチル基、ブチルトキシカルボニルメチル基、イソブロキシカルボニルメチル基、2-ブロキシカルボニルメチル基、ペニチルオキシカルボニルメチル基、ヘキシルオキシカルボニルメチル基、2-(エトキシカルボニル)エチル基、3-(エトキシカルボニル)プロピル基、4-(エトキシカルボニル)ブチル基、4-(エトキシカルボニル)ペニチル基、4-(エトキシカルボニル)-3-メチルペニチル基などが挙げられる。

20 アミノC<sub>2-10</sub>アルキル基とは、少なくとも1個のアミノ基で置換されたC<sub>2-6</sub>アルコキシ基を示し、例えば、2-アミノエチル基、3-アミノプロピル基、4-アミノブチル基、5-アミノブチル基、7-アミノヘプチル基、2-アミノプロピル基、2、4-ジアミノブチル基などが挙げられる。

$C_{1-10}$ アルコキシ $C_{1-10}$ アルキル基とは、炭素数1～10個の直鎖状又は分岐鎖状のアルコキシ基によって置換された炭素数1～10個のアルキル基を示し、例えば、2-メトキシエチル基、2-エトキシエチル基、2-プロポキシエチル基、2-イソプロポキシエチル基、2-ブトキシエチル基、2-イソブトキシエチル基、2-*t*-ブトキシエチル基、2-ペンチルオキシエチル基、2-ヘキセニルオキシエチル基、3-エトキシプロピル基、4-エトキシブチル基、4-エトキシ-3-メトキシブチル基、4-エトキシ-3-メチルペンチル基などが挙げられる。

10 1～7個のハロゲン原子で置換されたナフチル基とは、少なくとも1個のフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子で置換されたナフチル基を示し、例えば、1-フルオロー-2-ナフチル基、2-フルオロー-1-ナフチル基、1-クロロー-2-ナフチル基、2-クロロー-1-ナフチル基、1-ブロモ-2-ナフチル基、2-ブロモ-1-ナフチル基-ヨード-2-ナフチル基、2-ヨード-1-ナフチル基、1,3-ジフルオロー-2-ナフチル基などが挙げられる。

複素芳香族基とは、酸素原子、窒素原子または硫黄原子の内、少なくとも1つ以上の原子を含む单環の5員若しくは6員芳香環、または、これらの单環にベンゼン環が縮合しているか、若しくは、互いに縮合した双環性の芳香環を示す。例えば、フリル、ピロリル、チオフェニル、オキサゾイル、イソキサゾイル、イミダゾイル、ピラゾイル、チアゾイル、イゾチアゾイル、オキサジアゾイル、チアジアゾイル、ベンゾフラニル、インドリル、ベンゾチオフェニル、インダゾイル、ベンゾイソキサゾイル、ベンゾイソチアゾイル、ベンゾイミダゾイル、ベンゾオキサゾイル、ベンゾチアゾイル、ピリジジル、キノリニル、イソキノリニル、ピロダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニルなどが挙げられる。

“ハロゲン原子、フェニル基、 $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{1-10}$ アルコキシ基及びトリフルオロメチル基からなる群より選ばれる1～5個の置換基で置換されたフェニル基”とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、フェニル基、 $C_{1-10}$ アルキル基、 $C_{1-10}$ アルコキシ基、およびトリフルオロメチル基からなる群よ

り選ばれる1～5個の置換基で置換されたフェニル基を示し、例えば、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、2-ブロモフェニル基、3-ブロモフェニル基、4-ブロモフェニル基、2-ヨードフェニル基、5 3-ヨードフェニル基、4-ヨードフェニル基、2-フェニルフェニル基、3-フェニルフェニル基、4-フェニルフェニル基、2-メチルフェニル基、3-メチルフェニル基、4-メチルフェニル基、2-エチルフェニル基、3-エチルフェニル基、4-エチルフェニル基、2-(1-ブロピル)フェニル基、3-(1-ブロピル)フェニル基、4-(1-ブロピル)フェニル基、2-イソブロピルフェニル基、3-イソブロピルフェニル基、4-イソブロピルフェニル基、2-t-ブチルフェニル基、3-t-ブチルフェニル基、4-t-ブチルフェニル基、2-シクロプロピルフェニル基、3-シクロプロピルフェニル基、4-シクロプロピルフェニル基、2-シクロヘキシルフェニル基、3-シクロヘキシルフェニル基、4-シクロヘキシルフェニル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、2-エトキシフェニル基、3-エトキシフェニル基、4-エトキシフェニル基、2-(1-ペロピルオキシ)フェニル基、3-(1-ペロピルオキシ)フェニル基、4-(1-ペロピルオキシ)フェニル基、2-イソプロポキシフェニル基、3-イソプロポキシフェニル基、4-イソプロポキシフェニル基、2-シクロブチロキシフェニル基、3-シクロブチロキシフェニル基、4-シクロブチロキシフェニル基、2-トリフルオロメチルフェニル基、3-フルオロメチルフェニル基、4-トリフルオロメチルフェニル基、2, 3-ジフルオロフェニル基、2, 4-ジフルオロフェニル基、2, 5-ジフルオロフェニル基、2, 6-ジフルオロフェニル基、3, 4-ジフルオロフェニル基、3, 5-ジフルオロフェニル基、2, 3-ジクロロフェニル基、2, 4-ジクロロフェニル基、2, 5-ジクロロフェニル基、2, 6-ジクロロフェニル基、3, 4-ジクロロフェニル基、3, 5-ジクロロフェニル基、2, 3-ジブロモフェニル基、2, 4-ジブロモフェニル基、2, 5-ジブロモフェニル基、2, 6-ジブロモフェニル基、3, 4-ジブ

ロモフェニル基、3, 5-ジプロモフェニル基、2, 3-ジヨードフェニル基、  
2, 4-ジヨードフェニル基、2, 5-ジヨードフェニル基、2, 6-ジヨード  
フェニル基、3, 4-ジヨードフェニル基、3, 5-ジヨードフェニル基、2,  
3-ジシアノフェニル基、2, 4-ジシアノフェニル基、2, 5-ジシアノフェ  
ニル基、2, 6-ジシアノフェニル基、3, 4-ジシアノフェニル基、3, 5-  
ジシアノフェニル基、2, 3-ジフェニルフェニル基、2, 4-ジフェニルフェ  
ニル基、2, 5-ジフェニルフェニル基、2, 6-ジフェニルフェニル基、3,  
4-ジフェニルフェニル基、3, 5-ジフェニルフェニル基、2, 3-ジメチル  
フェニル基、2, 4-ジメチルフェニル基、2, 5-ジメチルフェニル基、2,  
10 6-ジメチルフェニル基、3, 4-ジメチルフェニル基、3, 5-ジメチルフェ  
ニル基、2, 3-ジイソプロピルフェニル基、2, 4-ジイソプロピルフェニル  
基、2, 5-ジイソプロピルフェニル基、2, 6-ジイソプロピルフェニル基、  
3, 4-ジイソプロピルフェニル基、3, 5-ジイソプロピルフェニル基、2,  
3-ジ(t-ブチル)フェニル基、2, 4-ジ(t-ブチル)フェニル基、2,  
15 5-ジ(t-ブチル)フェニル基、2, 6-ジ(t-ブチル)フェニル基、3,  
4-ジ(t-ブチル)フェニル基、3, 5-ジ(t-ブチル)フェニル基、2,  
3-ジシクロヘキシルフェニル基、2, 4-ジシクロヘキシルフェニル基、2,  
5-ジシクロヘキシルフェニル基、2, 6-ジシクロヘキシルフェニル基、3,  
4-ジシクロヘキシルフェニル基、3, 5-ジシクロヘキシルフェニル基、2,  
20 3-ジメトキシフェニル基、2, 4-ジメトキシフェニル基、2, 5-ジメトキ  
シフェニル基、2, 6-ジメトキシフェニル基、3, 4-ジメトキシフェニル基、  
3, 5-ジメトキシフェニル基、2, 3-ジトリフルオロメチルフェニル基、2,  
4-ジトリフルオロメチルフェニル基、2, 5-ジトリフルオロメチルフェニル  
基、2, 6-ジトリフルオロメチルフェニル基、3, 4-ジトリフルオロメチル  
フェニル基、3, 5-ジトリフルオロメチルフェニル基、2-クロロ-3-フル  
オロフェニル基、2-クロロ-4-フルオロフェニル基、2-クロロ-5-フル  
オロフェニル基、2-クロロ-6-フルオロフェニル基、3-クロロ-4-フル  
オロフェニル基、3-クロロ-6-フルオロフェニル基、5-クロロ-2-フル  
オロフェニル基、4-クロロ-3-フルオロフェニル基、4-クロロ-2-フル

オロフェニル基、3-クロロ-2-フルオロフェニル基、3-ブロモ-2-クロ  
ロフェニル基、4-ブロモ-2-クロロフェニル基、5-ブロモ-2-クロロフ  
エニル基、2-ブロモ-6-クロロフェニル基、4-ブロモ-3-クロロフェニ  
ル基、3-ブロモ-5-ヨードフェニル基、4-ブロモ-2-ヨードフェニル基、  
5 4-ブロモ-3-ヨードフェニル基、3-ブロモ-2-ヨードフェニル基、2-  
クロロ-3-メチルフェニル基、2-クロロ-4-メチルフェニル基、2-クロ  
ロ-5-メチルフェニル基、2-クロロ-6-メチルフェニル基、3-クロロ-  
4-メチルフェニル基、3-フルオロー-5-メトキシフェニル基、5-フルオロー  
-2-メトキシフェニル基、4-フルオロー-2-メトキシフェニル基、3-フル  
10 オロー-2-メトキシフェニル基、2-フルオロー-3-トリフルオロメチルフェニ  
ル基、2-フルオロー-4-トリフルオロメチルフェニル基、2-フルオロー-5-  
トリフルオロメチルフェニル基、2-フルオロー-6-トリフルオロメチルフェニ  
ル基、3-フルオロー-4-トリフルオロメチルフェニル基、2, 3, 4-トリク  
ロロフェニル基、2, 3, 5-トリクロロフェニル基、2, 4, 5-トリクロロ  
15 フェニル基、2, 4, 6-トリクロロフェニル基、3, 4, 5-トリクロロフェ  
ニル基、2, 3, 4-トリブロモフェニル基、2, 3, 5-トリブロモフェニル  
基、2, 4, 5-トリブロモフェニル基、2, 4, 6-トリブロモフェニル基、  
3, 4, 5-トリブロモフェニル基、2, 3, 4-トリフルオロフェニル基、2,  
3, 5-トリフルオロフェニル基、2, 4, 5-フルオロフェニル基、2, 4,  
20 6-トリフルオロフェニル基、3, 4, 5-トリフルオロフェニル基、2, 3,  
4-トリヨードフェニル基、2, 3, 5-トリヨードフェニル基、2, 4, 5-  
トリヨードフェニル基、2, 4, 6-トリヨードフェニル基、3, 4, 5-トリ  
ヨードフェニル基、2, 3, 4-トリフェニルフェニル基、2, 3, 5-トリフ  
エニルフェニル基、2, 4, 5-トリフェニルフェニル基、2, 4, 6-トリフ  
25 エニルフェニル基、3, 4, 5-トリフェニルフェニル基、2, 3, 4-トリメ  
チルフェニル基、2, 3, 5-トリメチルフェニル基、2, 4, 5-トリメチル  
フェニル基、2, 4, 6-トリメチルフェニル基、3, 4, 5-トリメチルフェ  
ニル基、2, 3, 4-トリエチルフェニル基、2, 3, 5-トリエチルフェニル  
基、2, 4, 5-トリエチルフェニル基、2, 4, 6-トリエチルフェニル基、

3, 4, 5-トリエチルフェニル基、2, 3, 4-トリイソプロピルフェニル基、  
2, 3, 5-トリイソプロピルフェニル基、2, 4, 5-トリイソプロピルフェ  
ニル基、2, 4, 6-トリイソプロピルフェニル基、3, 4, 5-トリイソプロ  
ピルフェニル基、2, 3, 4-トリ(*t*-ブチル)フェニル基、2, 3, 5-ト  
リ(*t*-ブチル)フェニル基、2, 4, 5-トリ(*t*-ブチル)フェニル基、2,  
4, 6-トリ(*t*-ブチル)フェニル基、3, 4, 5-トリ(*t*-ブチル)フェ  
ニル基、2, 3, 4-トリメトキシフェニル基、2, 3, 5-トリメトキシフェ  
ニル基、2, 4, 5-トリメトキシフェニル基、2, 4, 6-トリメトキシフェ  
ニル基、3, 4, 5-トリメトキシフェニル基、2, 3, 4-トリ(トリフルオ  
ロメチル)フェニル基、2, 3, 5-トリ(トリフルオロメチル)フェニル基、  
2, 4, 5-トリ(トリフルオロメチル)フェニル基、2, 4, 6-トリ(トリ  
フルオロメチル)フェニル基、3, 4, 5-トリ(トリフルオロメチル)フェニ  
ル基、4-クロロ-2, 3-ジフルオロフェニル基、5-クロロ-2, 3-ジフ  
ルオロフェニル基、2-クロロ-5, 6-ジフルオロフェニル基、4-クロロ-  
2, 5-ジフルオロフェニル基、4-クロロ-5, 6-ジフルオロフェニル基、  
2-クロロ-4, 6-ジフルオロフェニル基、4-クロロ-2, 6-ジフルオロ  
フェニル基、3-クロロ-2, 6-ジフルオロフェニル基、2-クロロ-3, 6  
-ジフルオロフェニル基、2-クロロ-3, 4-ジフルオロフェニル基、2-ク  
ロロ-4, 5-ジフルオロフェニル基、2-クロロ-3, 5-ジフルオロフェニ  
ル基、2, 3-ジクロロ-5, 6-ジフルオロフェニル基、4, 5-ジクロロ-  
2, 3-ジフルオロフェニル基、4, 6-ジクロロ-2, 3-ジフルオロフェニ  
ル基、3, 5-ジクロロ-2, 4-ジフルオロフェニル基、2, 3-ジクロロ-  
4, 6-ジフルオロフェニル基、3, 6-ジクロロ-2, 4-ジフルオロフェニ  
ル基、2, 3-ジクロロ-5, 6-ジメチルフェニル基、4, 5-ジクロロ-2,  
3-ジメチルフェニル基、4, 6-ジクロロ-2, 3-ジメチルフェニル基、3,  
5-ジクロロ-2, 4-ジメチルフェニル基、2, 3-ジクロロ-4, 6-ジメ  
チルフェニル基、3, 6-ジクロロ-2, 4-ジメチルフェニル基、2, 3, 4,  
5, 6-ペンタフルオロフェニル基などが挙げられる。

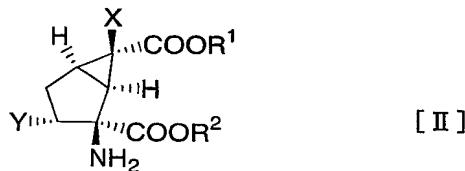
また、本発明における医薬上許容される塩とは、例えば、硫酸、塩酸、磷酸な

どの鉱酸との塩、酢酸、シュウ酸、乳酸、酒石酸、フマール酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸などの有機酸との塩、トリメチルアミン、メチルアミンなどのアミンとの塩、又はナトリウムイオン、カリウムイオン、カルシウムイオンなどの金属イオンとの塩などである。

5 また、本発明における水和物とは、本発明の化合物又はその塩の医薬上許容される水和物である。本発明の化合物及びその塩は、大気にさらされ、又は再結晶することなどにより、水分を吸収し、吸着水がつく場合や、水和物となる場合がある。本発明における水和物には、そのような水和物をも含む。

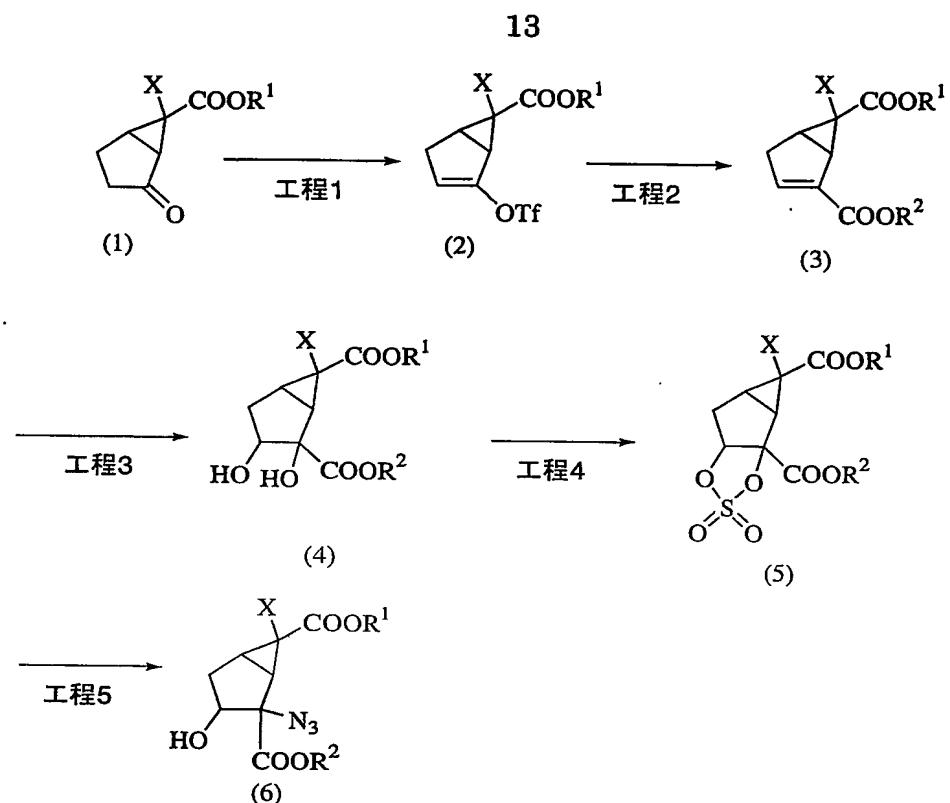
10 式 [I] で表される化合物のビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン環上には 5 つの不齊炭素原子が存在する。

本発明の化合物の好ましい立体構造は、式 [II] で表される絶対構造を有する光学活性体であるが、そのエナンチオマー、ラセミ体などのエナンチオマー混合物として存在しうる。すなわち、本発明の化合物は次の式 [II] で表される化合物の光学活性体、ラセミ体等のエナンチオマー混合物及びジアステレオマー混合 15 物を全て含むものである。



さらに、式 [I] 又は [II] において  $R^1$  及び  $R^2$  の一方若しくは双方が水素原子以外を示すとき、すなわちエステル誘導体はグループ II メタボトロピックグルタミン酸受容体に影響を及ぼさない。しかし、このエステル誘導体は、生体内 20 で加水分解され、グループ II メタボトロピックグルタミン酸受容体に影響を及ぼす 2-アミノビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体に変わる。したがって、エステル誘導体は、プロドラッグとして機能するため、極めて有用な化合物である。

本発明は、式 [I] で示される本発明の化合物、その医薬上許容される塩及びその水和物などに関する。本発明の化合物 [I] は、公知の有機合成の手法を用いて合成することができ、例えば以下に示す製造方法により製造できる。また、本発明の化合物 [I] を合成するために必要な合成中間体 (6) は、下記のよう 5 に製造することができる（以下の反応式中、X、Y、n、R<sup>1</sup>～R<sup>7</sup>は前記と同義である。R<sup>8</sup>は、メシル基、フェニルスルホニル基、トシル基、トリフルオロメチルスルホニル基などのアリール基及びアルキルスルホニル基、ベンゾイル基や 10 4-ニトロベンゾイル基を示す。R<sup>9</sup>は、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基などのアルコキシカルボニル基、ベンゾイル基、p-フェニルベンゾイル基、(ピリジン-2-イル)カルボニル基などのアシル基、アリル基、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、ジ(p-メトキシフェニル)メチル基などのアルキル基、5, 5-ジメチル-3-オキソ-1-シクロヘキセニル基などのアルケニル基、ベンゼンスルフェニル基、2, 4-ジニトロスルフェニル基などのスルフェニル基、ベンジルスルフォニル基、ジフェニルfosフィニル基やジアルキルfosフォリル基等のアミノ基の保護基を示す。A<sup>1</sup>は、式-R<sup>3</sup>又は式-CHR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>を示す。A<sup>2</sup>は、式-R<sup>5</sup>又は式-CHR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>を示す。Qは、式-SR<sup>3</sup>、式-S(O)<sub>n</sub>R<sup>7</sup>、 15 式-SCHR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>又は式-S(O)<sub>n</sub>CHR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>を示す。）。



工程 1：化合物（1）を不活性溶媒中、塩基の存在下、例えば、無水トリフルオロメタンスルホン酸、N-フェニルビス（トリフルオロメタンスルホンイミド）などのトリフルオロメタンスルホニル化剤と反応することにより、化合物（2）へと導くことができる。なお、化合物（1）は、例えば「J. Med. Chem. 40, pp. 528-537, (1997)」に記載の方法により製造できる。ここで、不活性溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、又はこれらの混合溶媒等を使用することができる。塩基としては、例えば、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等のアミン類、水素化カリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基類、リチウムジイソプロピルアミド、カリウムビス（トリメチルシリル）アミド、リチウムビス（トリメチルシリル）アジド等の金属アミド類、ナリトウムメトキシド、カリウムt-ブロトキシド等の金属アルコラート類を用いることができる。

工程 1 の反応温度としては、-78℃～室温があげられる。工程（1）の好ましい例は、化合物（1）を、テトラヒドロフラン溶媒中、リチウムヘキサメチルジシラザン存在下、N-フェニルルービス（トリフルオロメタンスルホンイミド）と反応させることにより化合物（2）を合成するものである。

5

工程 2：化合物（2）を不活性溶媒中、遷移金属触媒存在下、例えば、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の有機塩基類、又は炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基類の存在下、一酸化炭素及び $R^2OH$ と反応することによって化合物（3）へと導くことができる（*Tetrahedron Letters* 26, 1109 (1985) 参照）。ここで遷移金属触媒とは、例えば0価のパラジウム試薬であり、例えば酢酸パラジウム(II)などの2価のパラジウムとトリフェニルホスフィン、2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1-ビナフチル(BINAP)などの配位子を用いて反応系内で調製することができる。また、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)等の0価のパラジウム試薬を直接用いることもできる。不活性溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、又はこれらの混合溶媒等を使用することができる。工程 2 は、例えば室温において行うことができる。工程 2 の好ましい例は、化合物（2）を、N, N-ジメチルホルムアミド中、酢酸パラジウム(II)、ジイソプロピルエチルアミン、及びトリフェニルホスフィンの存在下、一酸化炭素及び $R^2OH$ と室温で反応することによって化合物（3）合成するものである。

工程 3：化合物（3）を不活性溶媒中、例えば四酸化オスミウムなどを用いた一般的なジオール化反応 (M. Hudlicky, "Oxidations in Organic Chemistry" 参照) や AD-mix を試薬とする Sharpless の不斉シス-ジヒドロキシル化反応 (Sharpless AD) (*Tetrahedron Asymmetry* 4, 133 (1993)、*J. Org. Chem.* 57, 2768 (1992)、*J. Org. Chem.* 61, 2582 (1996) 参照) などを用いてジオールへと酸化し、化合物（4）へ導くことができる。ここで、不活性溶媒とは、例えば t

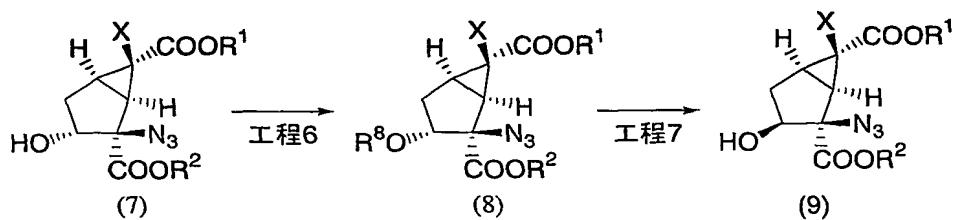
一ブチルアルコールなどのアルコール系溶媒、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、アセトン、N, N-ジメチルホルムアミド、水、又はこれらの混合溶媒等を使用することができる。なお、  
5 工程 3 は、例えば室温にて行うことができる。工程 3 の好ましい例は、化合物(3)を、アセトニトリル及び水の混合溶媒中で、四酸化オスミウムを用いて、室温にてジオールへと酸化し、化合物(4)を合成するものである。

工程 4 : 化合物(4)を例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の有機塩基類、又は炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基類の存在下あるいは非存在下、塩化チオニルと反応後、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、アセトン、水、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、過酸化水素、オキソノン、三塩化ルテニウム-メタ過ヨウ素酸ナトリウム等の一般的な酸化剤(M. Hudlicky, "Oxidations in Organic Chemistry" 参照)にて酸化し、化合物(5)に導くことができる。工程 4 の好ましい例は、化合物(4)を、ジクロロメタン溶媒中で、トリエチルアミン存在下、塩化チオニルと0~20℃で0.5から2時間反応させた後、四塩化炭素、アセトニトリル、及び水の混合溶媒中、三塩化ルテニウム-メタ過ヨウ素酸ナトリウムを酸化剤として用い、0℃から室温で0.5から2時間酸化して、化合物(5)を合成するものである。

工程 5 : 化合物(5)を例えば、テトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒、アセトン等のケトン類、N, N-ジメチルホルムアミド、水、又はこれらの混合

溶媒等の不活性溶媒中、アジ化ナトリウムと反応した後、加水分解することによって化合物 (6) に導くことができる (J. Am. Chem. Soc. 110, 7538 (1988) 参照)。工程 5 の好ましい例は、化合物 (5) を、N, N-ジメチルホルムアミド及び水の混合溶媒中で、アジ化ナトリウムと室温から 50 ℃で 1 から 20 時間反応させた後、エーテル及び水の混合溶媒中で 20 % 硫酸を用いて、1 日から 2 日間加水分解することによって、中間体化合物 (6) を得るものである。

得られた合成中間体（6）の内、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が水素原子以外で、式 [II] で表される相対的立体配置を有する化合物（7）の水酸基を、下記に示す工程 6 及び 7 によって反転し、化合物（9）へと導くことができる。従って、3 位への置換基の導入では、3 位炭素原子上の立体反転を伴う反応を利用した場合でも、目的の相対的立体配置を有する化合物に導くことができる。



15

工程 6 : R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が水素原子以外である化合物(7)の水酸基を例えれば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、シクロヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン等のアミド類、ジメチルスルホキシド、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基類、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムアミド等の金属アミド類、トリエチルアミン、ピリジン、ジイソプロピルエチルアミン、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジ

ン、2, 6-ジ-*t*-ブチルピリジン等の有機塩基類、カリウム *t*-ブトキシド等の塩基の存在下、無水トリフルオロメタンスルホン酸、N-フェニルーピス(トリフルオロメタンスルホンイミド)などのトリフルオロメタンスルホニル化剤、または塩化メタンスルホン酸、塩化ベンゼンスルホン酸、塩化トルエンスルホン酸などのアルキル及びアリールスルホニル化剤と反応することにより、化合物(8)へと導くことができる。工程6の好ましい例は、化合物(7)をジクロロメタン溶媒中で、ピリジン存在下、トリフルオロメタンスルホン酸無水物と、-78°Cから氷冷下にて、0.5から3時間反応することによって化合物(8)を合成するものである。

10

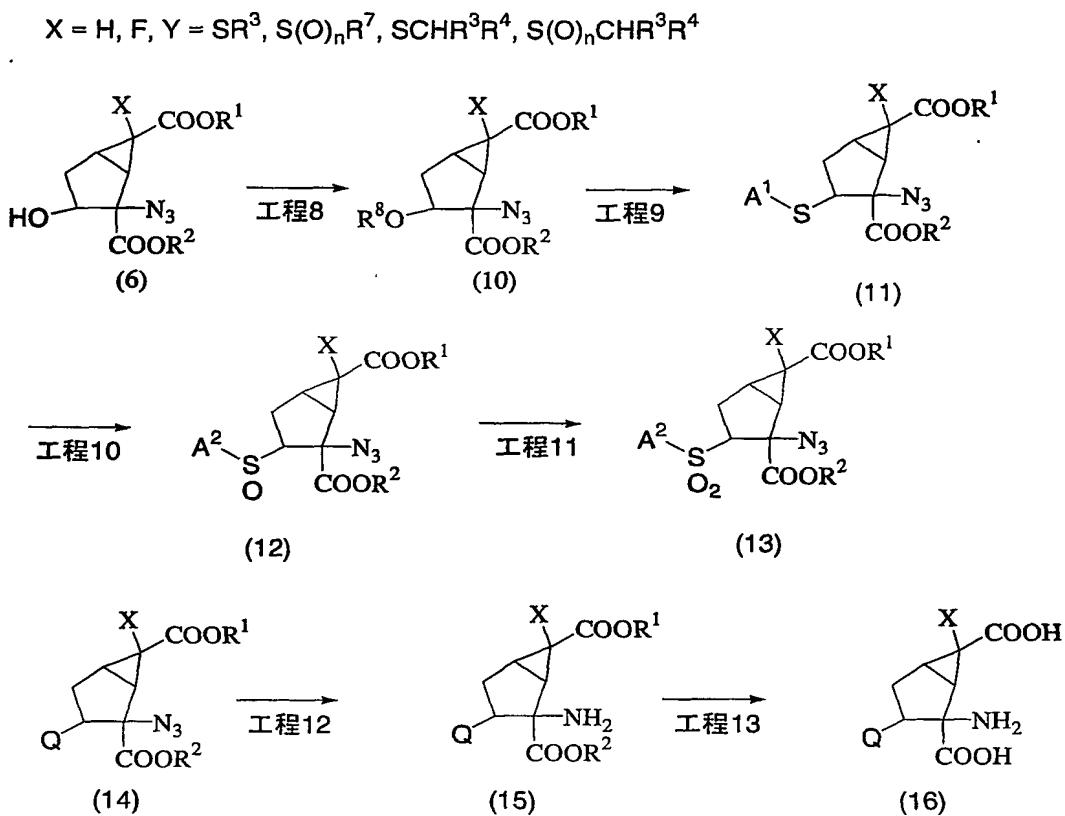
工程7：化合物(8)は例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、シクロヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン等のアミド類、ジメチルスルホキシド、メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒、水又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、クラウンエーテル存在下または非存在下、水酸化カリウム、水酸化ナトリウムなどの水酸化アルカリ、亜硝酸カリウムなどの亜硝酸塩 (Tetrahedron Lett., 3183 (1975) 参照)、超過酸化カリウム (Tetrahedron Lett. 34, 8029 (1993) 参照) と反応することによって化合物(9)へと導くことができる。

さらに、アゾジカルボン酸ジエチルとトリフェニルホスフィンなどの脱水縮合剤存在下の安息香酸誘導体との光延反応 (D. L. Hughes, OR, 42, 335 (1992) 参照) によって、化合物(7)より直接化合物(9)へと導くこともできる。

工程7の好ましい例は、化合物(8)をN, N-ジメチルホルムアミド中で、18-クラウン-6-エテール存在下、亜硝酸カリウムと室温から45°Cにて2から6日間反応することによって、化合物(9)を合成するものである。

得られた合成中間体(6)は、式[I]中、Xが水素原子又はフッ素原子であって、Yが式-SR<sup>3</sup>、式-S(O)<sub>n</sub>R<sup>7</sup>、式-SCHR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、式-S(O)<sub>n</sub>

CHR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>である場合は、下記の工程8、9、10、11、12及び13によつて、本発明化合物である化合物(15)及び(16)に導くことができる。



5

工程 8 :  $R^1$  及び  $R^2$  が水素原子以外である化合物 (6) の水酸基を工程 6 と同様の手法を用いて、化合物 (10) へと導くことができる。工程 8 の好ましい例は、化合物 (6) の水酸基を、ジクロロメタン中、ピリジンの存在下、トリフルオロメタンスルホン酸無水物と  $-78^{\circ}\text{C}$  から氷冷下、30 分間から 3 時間反応することにより、化合物 (10) に導くものである。

工程 9：化合物（10）は、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどの

エーテル系溶媒、ジメチルスルホキシド又はN, N-ジメチルホルムアミド又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、ナトリウム エトキシド、カリウム t-ブトキシド等の金属アルコラート類、ナトリウム、カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムと式-A<sup>1</sup>SHで表されるメルカプタン類及びチオフェノール類から調製される式-A<sup>1</sup>SNa、式-A<sup>1</sup>SKなどで表される化合物と反応させることによって化合物(11)へと導くことができる。工程9の好ましい例は、化合物(10)を、ジメチルスルホキシド中、ナトリウムと式A<sup>1</sup>SHで表される化合物より調製される式A<sup>1</sup>SNaで表される化合物と、室温にて、10分間から1時間反応することにより、化合物(11)に導くものである。

10

工程10: A<sup>1</sup>が水素原子ではない化合物(11)は、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、アセトン、ジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド、メタノール、エタノール、酢酸、水又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、例えば過ヨウ素酸ナトリウムや過酢酸などを用いた一般的なスルフィドのスルフォキシドへの酸化反応(M. Hudlicky, "Oxidations in Organic Chemistry" 参照)を用いて化合物(12)へと導くことができる。

15

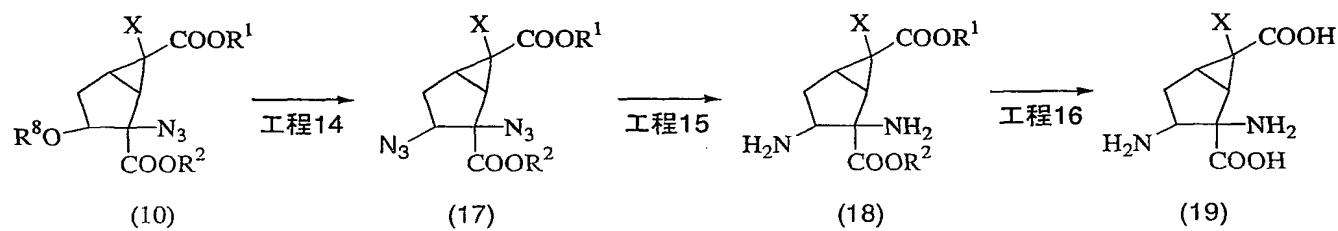
工程11: 化合物(12)またはA<sup>1</sup>が水素原子ではない化合物(11)は、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、アセトン、ジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド、水又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、例えば3-クロロ過安息香酸や過酸化水素などを用いた一般的なスルフィド又はスルフォキシドのスルフォンへの酸化反応(M. Hudlicky, "Oxidations in Organic Chemistry" 参照)を用いて化合物(13)へと導くことができる。又は、A<sup>1</sup>が水素原子ではない化合物(11)は、例えば、

ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、アセトン、ジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド、水又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、3-クロロ過安息香酸や過酸化水素などの一般的な酸化剤 (M. Hudlicky, "Oxidations in Organic Chemistry" 参照) を用いて、酸化剤の等量数、反応時間、反応温度や溶媒などの反応条件を制御することで、化合物 (12) と化合物 (13) の混合物を得ることも可能である。工程 11 の好ましい例は、化合物 (11) をジクロロメタン中、3-クロロ過安息香酸と - 7 8 °C から室温にて、1 時間から 24 時間反応することにより、化合物 (12) 及び化合物 (13) に導くものである。

工程 12 : 化合物 (14) は例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、アセトン、水、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、亜リン酸トリエチル、トリメチルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリフェニルホスフィン等によるスタウジンガー (Staudinger) 反応 (Bull. Chem. Soc. Fr., 815 (1985) 参照)、エタノール、メタノール等のアルコール類、酢酸エチルなどのエステル類、N, N-ジメチルホルムアミド、水、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中におけるパラジウム／カーボン、パラジウムブラックなどの金属触媒存在下での水素添加、リチウムアミノボロヒドリド等によるヒドリド還元等に代表される一般的なアジド基の還元反応 (A. F. Abdel-Magid, "Reductions in Organic Synthesis" 参照) によって本発明の化合物 (15) に導くことができる。工程 12 の好ましい例は、化合物 (14) を、テトラヒドロフラン及び水の混合溶媒中、トリメチルホスフィンを用いたスタウジンガー反応を用いて、室温にて 1 時間から 2 時間反応させることにより、化合物 (15) に導くものである。

工程 13 :  $R^1$  及び  $R^2$  の少なくとも一方が水素原子以外の化合物 (15) の式  $-COOR^1$  及び  $-COOR^2$  で示される部分を一般的な加水分解反応 (T. W. Greene, P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" 参照) にてカルボン酸へと変換し、本発明化合物である化合物 (16) に導くことができる。工程 13 の好ましい例は、化合物 (15) を、テトラヒドロフラン及び水の混合溶媒中、水酸化リチウムを用い、室温から 40°C にて 5 日から 7 日間、加水分解させることにより、本発明の化合物の合成中間体である化合物 (16) へと導くものである。工程 13 の別の好ましい例は、化合物 (15) を、60% 硫酸を用い、100°C から 150°C にて 1 日間から 5 日間、加水分解することにより、本発明の化合物 (16) へと導くものである。

また、式 [I] 中、X が水素原子又はフッ素原子、Y が式  $-NH_2$  の場合は、工程 8 によって得られた中間体 (10) より、下記に示す工程 14、15 及び 16 によって、本発明化合物である化合物 (18) 及び (19) に導くことができる。



工程 14 : 化合物 (10) をベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、酢酸エチル、アセトニトリル、アセトン、ジメチルスルホキシド、N,

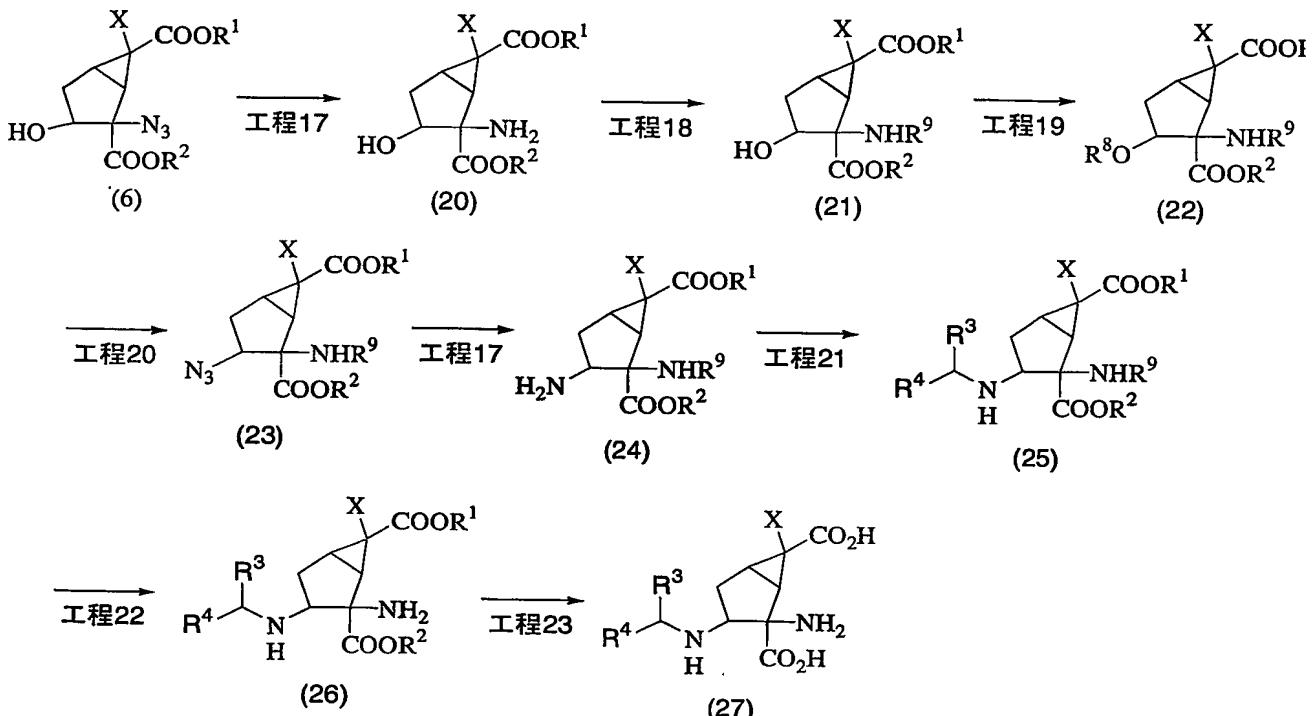
N-ジメチルホルムアミド、水、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、アジ化ナトリウムと反応させることにより化合物（17）に導くことができる。工程14の好ましい例は、化合物（10）をN、N-ジメチルホルムアミド中、アジ化ナトリウムと室温にて0.5から2時間反応することにより、化合物（17）  
5 へ導くものである。

工程15：化合物（17）の2つのアジド基を工程12と同様の手法で還元することによって本発明化合物である化合物（18）に導くことができる。工程15の好ましい例は、化合物（17）を酢酸及び水混合溶媒中、10%パラジウム  
10 炭素存在下、水素雰囲気下、室温にて1から2日間反応することにより、化合物（18）へと導くものである。

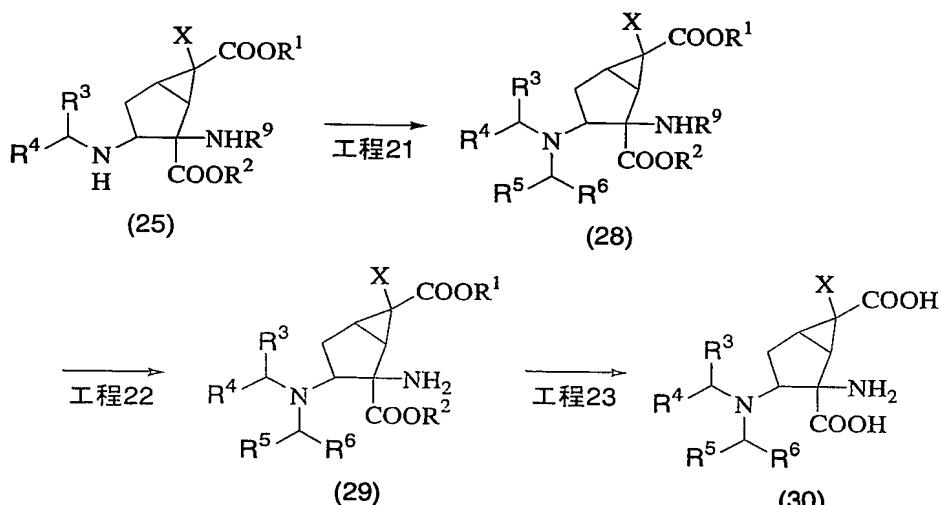
工程16：R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>の少なくとも一方が水素原子以外の化合物（18）の式-COO R<sup>1</sup>及び-COO R<sup>2</sup>で示される部分を工程13と同様の手法で加水分解することによって本発明化合物である化合物（19）に導くことができる。工程16の好ましい例は、化合物（18）を、テトラヒドロフラン、水混合溶媒中、水酸化リチウムを用い、室温にて1日間から7日間、加水分解させることにより、本発明の化合物（19）へと導くものである。

20 式【I】中、Xが水素原子又はフッ素原子、Yが式-NHCHR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、又は式-N(CHR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)(CHR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)の場合は、合成中間体（6）より、下記に示す工程17、18、19、20、21、22及び23によって、本発明化合物である化合物（26）、（27）、（29）及び（30）に導くことができる。

$X = H, F, Y = NHCHR^3R^4$



$X = H, F, Y = N(CHR^3R^4)(CHR^5R^6)$



工程 17：化合物 (6) 及び (23) は、工程 12 と同様の手法にてアジド基を還元することによって、それぞれ化合物 (20) 及び (24) に導くことができる。工程 17 の好ましい例は、化合物 (6) 及び化合物 (23) を、テトラヒドロフラン、水混合溶媒中、トリメチルホスフィンを用いたスタウジンガー反応

5 を用いて、室温にて 1 時間から 12 時間反応させることにより、化合物 (20)

及び化合物（24）に導くものである。

工程18：化合物（20）のアミノ基を、一般的なアミノ基の保護反応によつて（T. W. Greene, P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis"

5 参照）。化合物（21）に導くことができる。工程18におけるアミノ基の保護反応の好ましい例は、化合物（20）を、テトラヒドロフラン中、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液の存在下、ジ-*t*-ブチルジカルボネートと、室温にて2時間から6時間反応させることにより、化合物（21）に導くものである。

10 工程19：R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が水素原子以外である化合物（21）の水酸基を、工程6と同様の手法にてアルキル及びアリールスルホニル化することによって、化合物（22）に導くことができる。工程19の好ましい例は、化合物（21）の水酸基を、ジクロロメタン中、ピリジンの存在下、トリフルオロメタンスルホン酸無水物と-78℃から氷冷下、30分間から2時間反応することにより、化合物（215 2）に導くものである。

工程20：化合物（22）は、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、酢酸エチル、アセトニトリル、アセトン、ジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド、水、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、アジ化ナトリウムと反応させることによって化合物（23）に導くことができる。工程20の好ましい例は、化合物（22）を、N, N-ジメチルホルムアミド中、アジ化ナトリウムと室温から35℃にて1日間から2日間反応することにより、化合物（23）に導くものである。

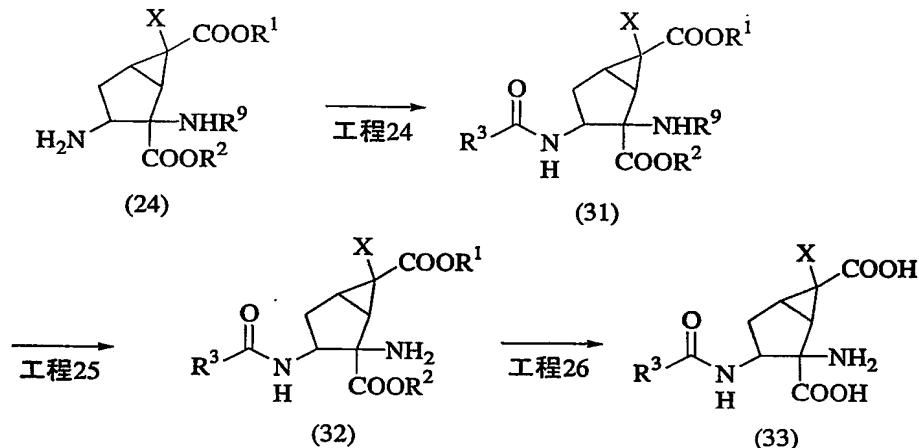
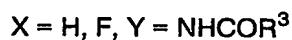
工程21：化合物（24）及び（25）の式-NH<sub>2</sub>及び式-R<sup>3</sup>R<sup>4</sup>CHNHで示されるアミノ基を、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、シクロヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハ

ロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン等のアミド類、ジメチルスルホキシド、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基類、リチウムピス(トリメチルシリル)アミド、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムアミド等の金属アミド類、トリエチルアミン、ピリジン、ジイソプロピルエチルアミン、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン、2, 6-ジ-*t*-ブチルピリジン等の有機塩基類、カリウム*t*-ブトキシド等の塩基の存在下または非存在下、式R<sup>3</sup>R<sup>4</sup>CHZ, 又はR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>CHZで表される化合物と反応させることにより、それぞれ化合物(25)及び(28)に導くことができる。ここでZは脱離基であり、例えばハロゲン原子、トリルスルホネート、トリフルオロメタンスルホネート、トリルスルホネート等である。さらに、化合物(24)及び(25)は、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、シクロヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン等のアミド類、ジメチルスルホキシド、エタノール、メタノール、水又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム又はシアノトリヒドロホウ素ナトリウムなどの還元剤の存在下、式R<sup>3</sup>COR<sup>4</sup>, 又は式R<sup>5</sup>COR<sup>6</sup>で表される化合物と反応させるBorch反応(A. F. Abdel-Magid et al., Tetrahedron Lett., 31, 5595 (1990)参照)にて、還元的なアミノ化によりそれぞれ化合物(25)及び(28)へと導くこともできる。工程21の好ましい例は、化合物(24)を、クロロホルム中、ピリジン存在下、式R<sup>3</sup>R<sup>4</sup>CHBrで表される化合物と室温にて1日間から4日間反応することにより、化合物(25)に導くものである。工程21の別の好ましい例は、化合物(25)を、N, N-ジメチルホルムアミド中、炭酸カリウム存在下、式R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>CHIで表される化合物と室温にて1日間から4日間反応することにより、化合物(28)に導くものである。

工程 2 2 : 化合物 (2 5) 及び化合物 (2 8) のアミノ基の保護基 R<sup>9</sup>を一般的な脱保護反応 (T. W. Greene, P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" 参照) にて脱保護しアミノ基へと変換し、それぞれ本発明化合物である化合物 (2 6) および (2 9) に導くことができる。工程 2 2 の好ましい例は、化合物 (2 5) 及び化合物 (2 8) を、4 規定塩化水素／酢酸エチルを用い、氷冷下から室温にて 12 時間から 36 時間、脱保護させることにより、化合物 (2 6) 及び化合物 (2 9) へと導くものである。

10 工程 2 3 : R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>の少なくとも一方が水素原子以外の化合物 (2 6) 及び (2 9) の式-COO R<sup>1</sup>及び-COO R<sup>2</sup>で示される部分を工程 1 3 と同様の手法にて加水分解することで、本発明化合物である化合物 (2 7) 及び (3 0) に導くことができる。工程 2 3 の好ましい例は、化合物 (2 6) 及び化合物 (2 9) を、テトラヒドロフラン、水混合溶媒中、水酸化リチウムを用い、室温にて 1 日間から 7 日間、加水分解させることにより、本発明の化合物 (2 7) 及び化合物 (3 0) へと導くものである。

式 [I] 中、Xが水素原子又はフッ素原子、Yが式-NHCOR<sup>3</sup>の場合は、化合物 (2 4) より、下記に示す工程 2 4、2 5 及び 2 6 によって、本発明化合物である化合物 (3 2) 及び (3 3) に導くことができる。

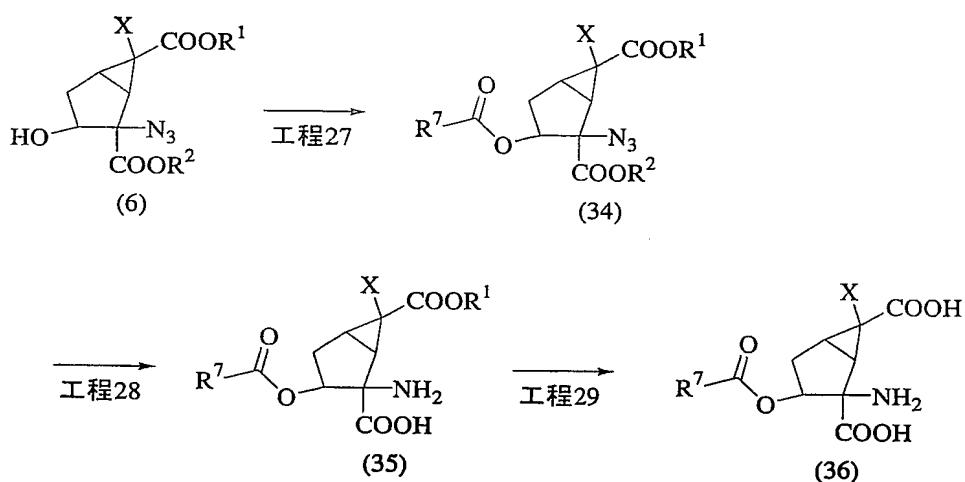


工程 24：化合物 (24) の 3 位のアミノ基を例えば、ベンゼン、トルエン、  
 5 ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン等のアミド類、ジメチルスルホキシド、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、トリエチルアミン、ピリジン、モルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン、2, 6-ジ-*t*-ブチルピリジン等の有機塩基類存在下または非存在下にて、式  $ZCOR^7$  又は式  $R^7COOCOR^7$  で表わされる化合物と反応させると化合物 (31) に導くことができる。ここで  $Z$  は脱離基であり例えば、ハロゲン原子、エトキシカルボニルオキシ基、フェノキシカルボニルオキシ基などである。または、 $R^3$  が水素原子の場合は、一般的なホルミル化反応 (T. W. Greene, P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" 参照) によって、化合物 (31) に導くことができる。工程 24 の好ましい例は、化合物 (24) を、クロロホルム中、ピリジン存在下、式  $R^3COCl$  で表される化合物と室温にて 1 時間から 4 時間反応することにより、化合物 (31) に導くものである。

工程 25：化合物（31）は、工程22と同様の手法による式-NH R<sup>9</sup>の脱保護反応にて、本発明化合物である化合物（32）に導くことができる。工程25の好ましい例は、化合物（31）を、4規定塩化水素／酢酸エチルを用い、氷冷下30分間から2時間、脱保護させることにより、化合物（32）へと導くものである。

工程26：R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>の少なくとも一方が水素原子以外の化合物（32）は、工程13と同様の手法によって式-COOR<sup>1</sup>及び-COOR<sup>2</sup>の加水分解反応にて、本発明化合物である化合物（33）に導くことができる。工程26の好ましい例は、化合物（32）を、テトラヒドロフラン、水混合溶媒中、水酸化リチウムを用い、室温にて1時間から7時間、加水分解させることにより、本発明の化合物（33）へと導くものである。

式[I]中、Xが水素原子又はフッ素原子、Yが式-OCOR<sup>7</sup>の場合は、R<sup>2</sup>がペンジル基である合成中間体（6）より、下記の工程27、28及び29によって、本発明化合物（35）及び（36）に導くことができる。



工程 27 :  $R^1$  が水素原子ではなく、 $R^2$  がベンジル基である化合物 (6) の水酸基を例えれば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン等のアミド類、ジメチルスルホキシド、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、トリエチルアミン、ピリジン、モルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン、2, 6-ジ-*t*-ブチルピリジン等の有機塩基類存在下または非存在下にて、式  $ZCOR^7$  又は式  $R^7COOCOR^7$  で表わされる化合物と反応させると化合物 (34) に導くことができる。ここで  $Z$  は脱離基であり例えば、ハロゲン原子、エトキシカルボニルオキシ基、フェノキシカルボニルオキシ基などである。工程 27 の好ましい例は、化合物 (6) を、ピリジン中、式  $R^7COCl$  で表される化合物と室温にて 12 時間から 36 時間反応することにより、化合物 (34) に導くものである。

15

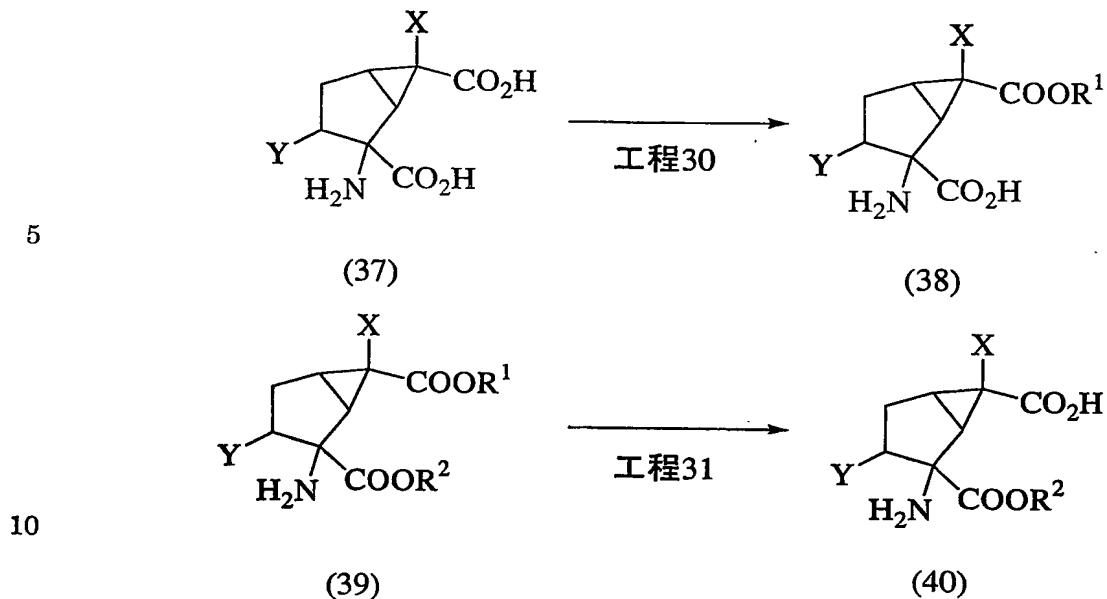
工程 28 : 化合物 (34) は、例えれば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、アセトン、水、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、亜リン酸トリエチル、トリメチルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリフェニルホスフィン等によるスタウジンガー (Staudinger) 反応 (Bull. Chem. Soc. Fr., 815 (1985) 参照) によって得られるアミノ体を、さらに、例えればエタノール、メタノール等のアルコール類、酢酸エチルなどのエステル類、N, N-ジメチルホルムアミド、水、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中におけるパラジウム/カーボン、パラジウムブラックなどの金属触媒存在下での水素添加反応によって還元的にベンジル基を脱保護し本発明化合物である化合物 (35) へ導くことができる。また、化合物 (34) は、例えればエタノール、メタノール等のアルコール類、酢酸エチルなどのエステル類、N, N-ジメチルホルムアミド、水、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中におけるパラジウム/カーボン、パラジウムブラックなどの金属触媒存在下での水素添加反応によって還元的にベンジル基を脱保護し本発明化合物である化合物 (35) へ導くことができる。

## 30

ポン、パラジウムブラックなどの金属触媒存在下での水素添加反応によって本発明化合物である化合物（35）へ直接導くこともできる。工程28の好ましい例は、以下のとおりである。すなわち、化合物（34）を、テトラヒドロフラン、水混合溶媒中、トリメチルホスフィンを用いたスタウジンガー反応を用いて、室温にて30分間から2時間反応させることにより、アミン体に導く。その後、アミン体をエタノール中、5%パラジウム炭素存在下、水素雰囲気下、室温にて30分間から2時間反応させることにより、化合物（35）へ導くものである。

工程29：化合物（35）は、工程13と同様の手法によって、本発明化合物（36）に導くことができる。工程29の好ましい例は、化合物（35）を、テトラヒドロフラン、水混合溶媒中、水酸化リチウムを用い、室温にて30分間から2時間、加水分解させることにより、本発明の化合物（36）へと導くものである。

15 また、本発明化合物であるモノエステル誘導体（38）は、下記の工程30によって、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が水素原子である本発明化合物（37）より導くことができる。さらに、モノエステル誘導体である本発明化合物（40）は、下記の工程31によって、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が水素原子以外の化合物（39）より導くことができる。



工程 30：化合物（37）の6位炭素上のカルボン酸部を、一般的なエステル化反応（T. W. Greene, P. G. M. Wuts, “Protective Groups in Organic Synthesis” 参照）にて、エステル化することにより、本発明化合物である化合物（38）に導くことができる。工程 30 の好ましい例は、R<sup>1</sup>OH と塩化チオニルの存在下、  
15 冰冷下から 50°C にて 1 時間から 5 時間反応させることにより、本発明の化合物（38）へと導くものである。

工程 31：R<sup>1</sup>、及び R<sup>2</sup>が水素原素以外の化合物（39）の式-COOR<sup>1</sup>で示される部分を、短時間又は低温で、一般的な加水分解反応（T. W. Greene, P. G. M. Wuts, “Protective Groups in Organic Synthesis” 参照）にてカルボン酸へと変換し、本発明化合物（40）に導くことができる。工程 31 の好ましい例は、化合物（39）の式-COOR<sup>1</sup>で表される部分を、テトラヒドロフラン、  
25 水混合溶媒中、水酸化リチウムを用い、0°C から室温にて 30 分間から 3 時間、加水分解することにより、本発明の化合物（40）へと導くものである。

本発明において、グループ II メタボトロピックグルタミン酸受容体拮抗作用を有する化合物とは、mG1uR2 及び mG1uR3 のそれぞれを発現させた細

胞を使用し、「Mol. Pharmacol., 53, 228-233, 1998」に掲載されている方法に従い、受容体結合実験において濃度依存的な抑制作用を示し、mGluR2/R3に対する親和性においてグルタミン酸と同等以上の親和性を示し、さらに、GTPγS結合により測定したとき、グルタミン酸誘発GTPγS結合に拮抗する化合物をいう。または、cAMP量をcAMP測定キットにより測定したとき、グルタミン酸のホルスコリン刺激cAMP增加抑制作用に拮抗する化合物をいう。

本発明の化合物は、1種又は2種以上の医薬的に許容される担体、賦形剤及び希釈剤のいずれかひとつ以上と組み合わされて医薬的製剤又は医薬組成物とされうる。前記担体、賦形剤及び希釈剤としては、例えば、水、乳糖、デキストロース、フラクトース、ショ糖、ソルビトール、マンニトール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、でんぶん、ガム、ゼラチン、アルギネート、ケイ酸カルシウム、リン酸カルシウム、セルロース、水シロップ、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、アルキルパラヒドロキシベンゾエート、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、グリセリン、ゴマ油、オリーブ油、大豆油などの各種油が挙げられる。

本発明の化合物は、これらの担体、賦形剤又は希釈剤、そして、必要に応じて一般に使用される增量剤、結合剤、崩壊剤、pH調整剤、溶解剤などの添加剤が混合された上で、常用の製剤技術によって錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、粉剤、液剤、乳剤、懸濁剤、軟膏剤、注射剤、皮膚貼付剤などの経口又は非経口用医薬、特にグループIIメタボトロピックグルタミン酸受容体拮抗薬として調製される。

本発明の化合物は、成人患者に対して0.01～500mgを1日1回又は数回に分けて経口又は非経口で投与することが可能であるが、使用の容易性及び薬効の点からみて経口投与することが好ましい。なお、この投与量は治療対象となる疾病的種類、患者の年齢、体重、症状などにより適宜増減することが可能である。

以下に実施例及び試験例を示し、本発明を具体的に説明するが、本発明はこれ

らに限定されるものではない。

(参考例 1)

(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) -2-アジド-6-フルオロ-3-ヒドロキシビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステルの合成

(1) -63～-54°Cに保ちながらヘキサメチルジシラザン137mLのテトラヒドロフラン700mL溶液に、2.66M n-ブチルリチウムヘキサン溶液245mLを滴下し、1時間攪拌した。この溶液に(1 R, 5 R, 6 R) -6 -フルオロ-2-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボン酸エチルエステル101gのテトラヒドロフラン340mL溶液を-63°C～-52°Cに保ちながら滴下した。1時間後、N-フェニルービス(トリフルオロメタノスルホンイミド)213gのテトラヒドロフラン700mL溶液を、-63～-45°Cで加えた。反応溶液を室温まで自然昇温させ、さらに2.5時間攪拌した。反応液をジエチルエーテルにて希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で3回、及び飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル:ワコウゲルC200(和光純薬製)、展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=30:1～20:1～5:1)にて精製した。得られた(1 R, 5 R, 6 R) -6-フルオロ-2-トリフルオロメタンスルホニルオキシビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-エン-6-カルボン酸エチルエステル175gをN, N-ジメチルホルムアミド875mL、及びエタノール875mLに溶解し、ジイソプロピルエチルアミン95.1mL、トリフェニルホスフィン8.65g、及び酢酸パラジウム3.70gを加えた後、一酸化炭素雰囲気下、室温にて5.5時間攪拌した。反応溶液に1N塩酸を添加し、ジエチルエーテルにて6回抽出した。有機層を合わせて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で4回、及び飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル:ワコウゲルC200(和光純薬製)、展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=30:1～20:1～10:1)にて精製し、(1

R, 5 R, 6 R) - 6 - フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 2 - エン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル 9.2. 6 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) ; 1.31 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.33 (t, J=7.0 Hz, 3H), 2.37-2.51 (m, 1H), 2.65-2.81 (m, 1H), 2.88-3.04 (m, 1H), 3.10 (dd, J=7.5, 2.6 Hz, 1H), 4.12-4.40 (m, 4H), 6.77-6.79 (m, 1H).

MS (ESI) (Pos) m/z; 265 (M+Na)<sup>+</sup>

[α]<sub>D</sub><sup>21</sup> = +158.0° (CHCl<sub>3</sub>, c=1.5)

(2) アセトニトリル 1.76 L、及び水 680 mL に溶解した (1 R, 5 R, 6 R) - 6 - フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 2 - エン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル 9.2. 4 g に 50% N - メチルモルホリン N - オキシド水溶液 160 mL 及び 4% 酸化オスミウム (VIII) 水溶液 121 mL を加え、室温にて 1 時間攪拌した。冰冷下、反応溶液に亜硫酸ナトリウムを加え、室温にて 30 分間攪拌した後、セライト濾過を行った。濾液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルにて 2 回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル : ワコウゲル C 200、展開溶媒 : ヘキサン - 酢酸エチル = 4 : 1 ~ 1 : 1) にて精製し、(1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) - 6 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロキシビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル 9.5. 6 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) ; 1.31 (t, J=7.3 Hz, 6H), 2.03-2.34 (m, 3H), 2.40-2.55 (m, 1H), 2.70 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.09 (s, 1H), 4.18-4.47 (m, 5H).

MS (ESI) (Nega) m/z; 275 (M-H)<sup>-</sup>

[α]<sub>D</sub><sup>27</sup> = -69.1° (CHCl<sub>3</sub>, c=1.4)

(3) 冰冷下、(1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) - 6 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロキシビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル 9.5. 4 g のジクロロメタン 1.24 L 溶液にトリエチルアミン 106 mL を加え、塩化チオニル 37.6 mL を滴下した後、30 分間攪拌した。反応溶液を水で 2 回、及び飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮した。残渣を四塩化炭素 640 mL、ア

セトニトリル 640 mL 及び水 760 mL に溶解した。この溶液にメタ過ヨウ素酸ナトリウム 96.0 g 及び三塩化ルテニウム水和物 655 mg を加え、室温にて 1 時間攪拌した。セライト濾過を行った後、濾液を分液し、水層をジエチルエーテルにて抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：ワコウゲル C200、展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=4:1）にて精製し、(1R, 1aR, 1bS, 4aR, 5aR)-1-フルオロー-3, 3-ジオキソテトラヒドロー-2, 4-ジオキサー-3  $\lambda^6$ -チアシクロプロパ [a] ペンタレン-1, 1b-ジカルボン酸 ジエチルエステル 109 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.33 (t,  $J=7.0$  Hz, 3H) 1.34 (t,  $J=7.0$  Hz, 3H), 2.52-2.94 (m, 4H), 4.23-4.47 (m, 4H), 5.40-5.53 (m, 1H).

MS (ESI) (Pos) m/z: 361 (M+Na)<sup>+</sup>

$[\alpha]_D^{28} = +18.3^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ , c=1.0)

(4) N, N-ジメチルホルムアミド 1.10 L 及び水 110 mL に溶解した (1R, 1aR, 1bS, 4aR, 5aR)-1-フルオロー-3, 3-ジオキソテトラヒドロー-2, 4-ジオキサー-3  $\lambda^6$ -チアシクロプロパ [a] ペンタレン-1, 1b-ジカルボン酸 ジエチルエステル 109 g にアジ化ナトリウム 37.7 g を加え、50°C にて 14 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣をジエチルエーテル 6.48 L 及び水 177 mL に溶解した後、20% (V/V) 硫酸 516 mL を加え、室温にて 34 時間攪拌した。反応液を分液した後、有機層を飽和食塩水にて 2 回洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：ワコウゲル C200、展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=4:1）にて精製し、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アジド-6-フルオロー-3-ヒドロキシビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 88.5 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.33 (t,  $J=7.0$  Hz, 3H), 1.38 (t,  $J=7.0$  Hz, 3H), 2.18-2.61 (m, 5H), 4.21-4.48 (m, 5H).

MS (ESI) (Pos) m/z; 324 (M+Na)<sup>+</sup>

[\alpha]<sub>D</sub><sup>22</sup> = -48.7° (CHCl<sub>3</sub>, c=1.0)

(実施例 1)

5 (1 R, 2 R, 3 S, 5 R, 6 R) -2-アジド-6-フルオロ-3-ヒドロキシビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステルの合成

(1) 窒素雰囲気下、ジクロロメタン 20 mL に溶解した (1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) -2-アジド-6-フルオロ-3-ヒドロキシビシクロ [3. 1.

10 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 120 mg に、-75°C にてピリジン 48 μL とジクロロメタン 0.4 mL に溶解したトリフルオロメタンスルホン酸無水物 78 μL を滴下した後、氷冷下 1.5 時間攪拌した。-75°C にて、ピリジン 24 μL とジクロロメタン 0.2 mL に溶解したトリフルオロメタンスルホン酸無水物 39 μL を滴下した後、氷冷下 25 分間攪拌した。エーテル 10 mL を加え、固体を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: ワコウゲル C200、展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 5 : 1) にて精製し、(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) -2-アジド-6-フルオロ-3-トリフルオロメタンスルホニルオキシビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 166 mg を得た。

20 <sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm); 1.35 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.38 (t, J=7.0 Hz, 3H), 2.35-2.50 (m, 2H), 2.62-2.86 (m, 2H), 4.31 (q, J=7.0 Hz, 2H), 4.27-4.55 (m, 2H), 4.94-5.10 (m, 1H).

MS (FAB) (Pos) m/z; 434 (M+H)<sup>+</sup>

[\alpha]<sub>D</sub><sup>26</sup> = -31.2° (CHCl<sub>3</sub>, c=0.4)

25 (2) N, N-ジメチルホルムアミド 6.9 mL に溶解した (1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) -2-アジド-6-フルオロ-3-トリフルオロメタンスルホニルオキシビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 701 mg に亜硝酸カリウム 688 mg、18-クラウン 6-エーテル 428 mg を加えた後、窒素雰囲気下、室温にて 1.5 日攪拌後、更に 45°C にて

3. 5日攪拌した。水を添加後、酢酸エチルにて2回抽出した。有機層を合わせて飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：ワコウゲルC 200、展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=5:1）にて精製し、(1R, 2R, 3S, 5R, 6R)-2-アジド-6-フルオロ-3-ヒドロキシビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2、6-ジエチルエステル 3.88mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1.34 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.36 (t, J=7.0 Hz, 3H), 2.16 (dd, J=2.9 Hz, 14.9 Hz, 1H), 2.17-2.30 (m, 1H), 2.44 (dd, J=3.1, 8.1 Hz, 1H), 2.61 (dd, J=12.3, 16.0 Hz, 1H), 2.80-2.99 (m, 1H), 4.29 (q, J=7.0 Hz, 2H), 4.34 (q, J=7.0 Hz, 2H), 4.48-4.64 (m, 1H).

MS (ESI) (Pos) m/z: 324 (M+Na)<sup>+</sup>

[\alpha]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +6.4° (CHCl<sub>3</sub>, c=1.0)

15 (実施例2)

(1R, 2S, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルファニル)-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル、及び (1R, 2S, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルファニル)-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸の合成

(1) 窒素雰囲気下、ジクロロメタン6.1mLに溶解した(1R, 2R, 3S, 5R, 6R)-2-アジド-6-フルオロ-3-ヒドロキシビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 3.64mg 及びピリジン0.21mLに、-77℃~-69℃にてジクロロメタン1.2mLに溶解したトリフルオロメタンスルホン酸無水物0.36mLを滴下した。-77℃にて30分間攪拌した後、冰冷下30分間攪拌した。ジエチルエーテル3.0mLを加え、固体を濾別後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：ワコウゲルC 200、展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=5:1）にて精製し、(1R, 2R, 3S, 5R, 6R)-2-アジド-6-フルオ

ロ-3-トリフルオロメタンスルホニルオキシビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 4.87 mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) ; 1.36 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.39 (t, J=7.5 Hz, 3H), 2.26-2.63 (m, 3H), 2.91-3.10 (m, 1H), 4.25-4.45 (m, 4H), 5.57 (dd, J=9.0, 2.9 Hz, 1H).

MS (ESI) (Pos) m/z; 456 (M+Na)<sup>+</sup>

[α]<sub>D</sub><sup>26</sup> = -41.4° (CHCl<sub>3</sub>, c=1.1)

(2) 窒素雰囲気下、エタノール 1.8 mL に溶解したナトリウム 3.08 mg に、室温にて、3,4-ジクロロベンジルメルカプタン 2.59 g を加え、5 分間攪

拌した後、減圧下濃縮した。残渣にジメチルスルホキシド 6.4 mL を加え、室温にてジメチルスルホキシド 6.4 mL に溶解した (1R, 2R, 3S, 5R, 6R) -2-アジド-6-フルオロ-3-トリフルオロメタンスルホニルオキシビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 3.23 g 加え、10 分間攪拌した。ジエチルエーテル 2.50 mL を加え、上層と下

層を分離した。下層をジエチルエーテルにて 2 回抽出した。有機層を合わせて、冷却した 1 規定塩酸及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: ワコウゲル C 200 (和光純薬製)、展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 1.0 : 1 ~ 5 : 1) にて精製し、(1R, 2S, 3R, 5R, 6R) -2-アジド-3- (3,4-ジクロロベンジルスルファニル) -6-フルオロ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 3.35 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) ; 1.34 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.38 (t, J=7.0 Hz, 3H), 2.20-2.49 (m, 4H), 2.99-3.13 (m, 1H), 3.68 (d, J=13.6 Hz, 1H), 3.84 (d, J=13.6 Hz, 1H), 4.22-4.51 (m, 4H), 7.16 (dd, J=8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.34-7.46 (m, 2H).

MS (ESI) (Pos) m/z; 498 (M+Na)<sup>+</sup>

[α]<sub>D</sub><sup>24</sup> = +129.9° (CHCl<sub>3</sub>, c=0.5)

(3) テトラヒドロフラン 1.00 mL、及び水 1.0 mL に溶解した (1R, 2S, 3R, 5R, 6R) -2-アジド-3- (3,4-ジクロロベンジルスルファニ

ル) - 6-フルオロービシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸ジエチルエステル 3. 35 g に 1 M トリメチルホスフィン/テトラヒドロフラン溶液 7. 7 mL を加え、室温にて 1 時間攪拌した。ジエチルエーテル 200 mL にて希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 50 mL を加えた後、室温で 1. 5 時間攪拌した。分液後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をクロロホルムで希釈し、シリカゲル [ワコウゲル C 200 (和光純薬製)] を加えた。減圧下濃縮し、室温で 18 時間放置した後、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル: ワコウゲル C 200 (和光純薬製)、展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 2 : 1) にて精製し、(1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) - 2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルファニル) - 6-フルオロービシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 2. 78 g を得た。

(4) テトラヒドロフラン 0. 8 mL、及び水 0. 4 mL に溶解した (1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) - 2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルファニル) - 6-フルオロービシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 41 mg に水酸化リチウム水和物 12 mg を加え、室温にて 5. 5 日間攪拌した。冰浴中、1 規定塩酸を用い pH = 3 に調整した。水 30 mL を加え、室温にて 1 時間攪拌した後、イオン交換樹脂 (AG 50W-X 8 Resin (H型)、展開溶媒: 水、40% テトラヒドロフラン水溶液、10% ピリジン水溶液) にて精製し、得られた固体をさらにテトラヒドロフランで洗浄し、(1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) - 2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルファニル) - 6-フルオロービシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 25 mg を得た。

(実施例 3)

(1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) - 2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルフィニル) - 6-フルオロービシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル、及び (1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) - 2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルフィニル) - 6-フルオロ-

## ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸の合成

(1) ドライアイス-アセトン浴中、ジクロロメタン1. 46mLに溶解した(1R, 2S, 3R, 5R, 6R)-2-アジド-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルファニル)-6-フルオロ-ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジ

5 カルボン酸 ジエチルエステル7 3mgに、3-クロロ過安息香酸3 2mgを加え、1時間攪拌した。氷浴中、3. 5時間攪拌した後、室温にて1 1時間攪拌した。ドライアイス-アセトン浴中、更に3-クロロ過安息香酸1 5mgを加え、1時間攪拌した後、氷浴中、4時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、及び飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤10 を濾別後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル:ワコウゲルC 200(和光純薬製)、展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=4:1~2:1)にて精製し、(1R, 2S, 3R, 5R, 6R)-2-アジド-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルフィニル)-6-フルオロ-ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジ

15 カルボン酸 ジエチルエステル6 3mg、及び(1R, 2S, 3R, 5R, 6R)-2-アジド-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルフォニル)-6-フルオロ-ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジ

20 カルボン酸 ジエチルエステル1 2mgを得た。

(1R, 2S, 3R, 5R, 6R)-2-アジド-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルフィニル)-6-フルオロ-ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6

25 -ジカルボン酸 ジエチルエステル:

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) ; 1. 36 (t, J=7. 0 Hz, 3H), 1. 38 (t, J=7. 0 Hz, 3H), 2. 33 (dd, J=14. 1, 8. 4 Hz, 1H), 2. 43-2. 61 (m, 2H), 2. 80-2. 97 (m, 1H), 3. 11-3. 24 (m, 1H), 3. 79 (d, J=13. 2 Hz, 1H), 4. 09 (d, J=13. 2 Hz, 1H), 4. 25-4. 43 (m, 4H), 7. 17 (dd, J=8. 4, 2. 2 Hz, 1H), 7. 40-7. 50 (m, 2H).

MS (ESI) (Pos) m/z; 514 (M+Na)<sup>+</sup>

[\alpha]<sub>D</sub><sup>28</sup> = +36. 0° (CHCl<sub>3</sub>, c=0. 5)

(1R, 2S, 3R, 5R, 6R)-2-アジド-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルフォニル)-6-フルオロ-ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル:

## 41

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) ; 1.36 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.39 (t, J=7.0 Hz, 3H), 2.33-2.58 (m, 3H), 2.86-3.05 (m, 1H), 3.53 (dd, J=11.2, 8.1 Hz, 1H), 4.24-4.46 (m, 6H), 7.28 (dd, J=8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.44-7.56 (m, 2H).

MS (ESI) (Pos) m/z; 530 (M+Na)<sup>+</sup>

5 [α]<sub>D</sub><sup>29</sup> = +7.9° (CHCl<sub>3</sub>, c=0.7)

(2) 実施例2の(3)と同様にして、(1R, 2S, 3R, 5R, 6R)-2-アジド-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルフィニル)-6-フルオロービシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸ジエチルエステル6.1mgより、(1R, 2S, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルフィニル)-6-フルオロービシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸ジエチルエステル4.1mgを得た。

(3) 実施例2の(4)と同様にして、(1R, 2S, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルフィニル)-6-フルオロービシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸ジエチルエステル3.8mgより、(1R, 2S, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルフィニル)-6-フルオロービシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸1.7mgを得た。

(実施例4)

20 (1R, 2S, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルフォニル)-6-フルオロービシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸、及び(1R, 2S, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルフォニル)-6-フルオロービシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸の合成

25 (1) 実施例2の(3)と同様にして、(1R, 2S, 3R, 5R, 6R)-2-アジド-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルフォニル)-6-フルオロービシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸ジエチルエステル1.90mgから(1R, 2S, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルフォニル)-6-フルオロービシクロ[3.1.0]ヘキサ

ン-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 169 mg を得た。

(2) (1R, 2S, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3,4-ジクロロベンジルスルフォニル)-6-フルオロロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 108 mg を 60% 硫酸 (W/V%) 1.5 0.8 mL 中、130°C にて 3 日間攪拌した。反応溶液を氷冷し、5 規定水酸化ナトリウム水溶液にて中和した。室温にて 1 時間攪拌した後、イオン交換樹脂 (AG 50W-X8 Resin (H型)、展開溶媒：水、30% テトラヒドロフラン水溶液、10% ピリジン水溶液) にて精製し、(1R, 2S, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3,4-ジクロロベンジルスルフォニル)-6-フルオロロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 76 mg を得た。

(実施例 5)

(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2,3-ジアミノ-6-フルオロロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル、及び (1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2,3-ジアミノ-6-フルオロロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸の合成

(1) N, N-ジメチルホルムアミド 5 mL に溶解した (1R, 2R, 3S, 5R, 6R)-2-アジド-6-フルオロ-3-トリフルオロメタンスルホニルオキシビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 250 mg に、アジ化ナトリウム 56 mg を加え、室温で 30 分間攪拌した。ジエチルエーテル 100 mL を反応溶液に加え、このエーテル溶液を水 25 mL で 4 回洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル：ワコウゲル C 200 (和光純薬製)、展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル = 10 : 1) にて精製し、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2,3-ジアジド-6-フルオロロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 175 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1.34 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.40 (t, J=7.0 Hz, 3H),

2. 25-2. 57 (m, 4H), 3. 94-4. 04 (m, 1H), 4. 24-4. 45 (m, 4H).

MS (ESI) (POS) m/z; 349 (M+Na)<sup>+</sup>

$[\alpha]_D^{26} = +32.7^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>, c=0.59)

(2) 酢酸 1.5 mL と水 5 mL の混合溶媒に溶解した (1 R, 2 R, 3 R, 5 R,

5 6 R) -2, 3-ジアジド-6-フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 1.70 mg に、10% パラジウム炭素 2.5 mg を加え、水素雰囲気下室温で 24 時間攪拌した。セイライトろ過後、5 0°C で減圧下溶媒を留去し、(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) -2, 3-ジアミノ-6-フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 4.2 mg を得た。

(3) 実施例 2 の (4) と同様にして、(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) -2,

3-ジアミノ-6-フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 6-エチルエステル 4.2 mg より (1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) -2, 3-ジアミノ-6-フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 1.4 mg を得た。

(実施例 6)

(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) -2-アミノ-3- (3, 4-ジクロロベンジルアミノ) -6-フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル、及び (1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) -2-アミノ-3- (3, 4-ジクロロベンジルアミノ) -6-フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸の合成

(1) テトラヒドロフラン 7.0 mL、及び水 0.7 mL に溶解した (1 R, 2 R, 3 S, 5 R, 6 R) -2-アジド-6-フルオロ-3-ヒドロキシビシ

25 口 [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 2.45 mg に 1 M トリメチルホスフィン/テトラヒドロフラン溶液 0.89 mL を加え、室温にて 12 時間攪拌した。ジエチルエーテル 1.4 mL にて希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、室温で 1 時間攪拌した。分液後、水層をクロロホルムにて 2 回抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナ

トリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：ワコウゲルC 200（和光純薬製）、展開溶媒：クロロホルム-エタノール=50:1）にて精製し、（1R, 2R, 3S, 5R, 6R）-2-アミノ-6-フルオロ-3-ヒドロキシビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 1.63mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1.32 (t, J=7.3 Hz, 6H), 2.07-2.23 (m, 2H), 2.41 (dd, J=8.1, 3.3 Hz, 1H), 2.71-2.91 (m, 1H), 4.10-4.41 (m, 5H).

MS (ESI) (Pos) m/z: 276 (M+H)<sup>+</sup>

[\alpha]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +2.8° (CHCl<sub>3</sub>, c=1.5)

(2) テトラヒドロフラン 0.8mL に溶解した (1R, 2R, 3S, 5R, 6R)-2-アミノ-6-フルオロ-3-ヒドロキシビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 1.60mg に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 0.8mL、及びジ-t-ブチルジカルボネート 1.52mg を加えた後、室温にて4時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルにて2回抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：ワコウゲルC 200（和光純薬製）、展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=2:1）にて精製し、(1R, 2R, 3S, 5R, 6R)-2-t-ブトキシカルボニルアミノ-6-フルオロ-3-ヒドロキシビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 2.14mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1.29 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.30 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.44 (s, 9H), 2.20-2.48 (m, 3H), 2.77-2.98 (m, 2H), 4.07-4.48 (m, 5H), 5.57 (s, 1H).

MS (ESI) (Pos) m/z: 398 (M+Na)<sup>+</sup>

[\alpha]<sub>D</sub><sup>22</sup> = -14.0 (CHCl<sub>3</sub>, c=0.9)

(3) 実施例2の(1)と同様にして (1R, 2R, 3S, 5R, 6R)-2-t-ブトキシカルボニルアミノ-6-フルオロ-3-ヒドロキシビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 1.47g より、(1R, 2R, 3S, 5R, 6R)-2-t-ブトキシカルボニルアミノ-6-フル

オロ-3-トリフルオロメタンスルホニルオキシビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 1. 65 gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) ; 1.25-1.41 (m, 6H), 1.44 (s, 9H), 2.13-2.26 (m, 1H), 2.40-2.57 (m, 2H), 2.97-3.20 (m, 1H), 4.14-4.47 (m, 4H), 5.32 (s, 1H), 5.99 (d, J=8.4 Hz, 1H).

MS (ESI) (Nega) m/z; 506 (M-H) -

[α]<sub>D</sub><sup>28</sup> = +79.8° (CHCl<sub>3</sub>, c=0.5)

(4) N, N-ジメチルホルムアミド 1.6. 3mLに溶解した (1R, 2R, 3S, 5R, 6R) -2-t-ブトキシカルボニルアミノ-6-フルオロ-3-トリフルオロメタンスルホニルオキシビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 1.63 gにアジ化ナトリウム 313 mgを加えた後、室温にて1時間、35°Cにて20時間攪拌した。更に、アジ化ナトリウム 104 mgを加えた後、35°Cにて18時間攪拌した。ジエチルエーテル 50 mLにて希釈した後、水で2回、及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: ワコウゲル C 200 (和光純薬製)、展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル=5:1) にて精製し、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R) -3-アジド-2-t-ブトキシカルボニルアミノ-6-フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 775 mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) ; 1.29 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.33 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.45 (s, 9H), 2.21-2.56 (m, 3H), 2.92 (dd, J=7.7, 2.4 Hz, 1H), 3.78-3.88 (m, 1H), 4.17-4.41 (m, 4H), 5.01 (s, 1H).

MS (ESI) (Pos) m/z; 423 (M+Na)

[α]<sub>D</sub><sup>28</sup> = +0.79° (CHCl<sub>3</sub>, c=1.4)

(5) 実施例6の(1)と同様にして (1R, 2R, 3R, 5R, 6R) -3-アジド-2-t-ブトキシカルボニルアミノ-6-フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 725 mgより、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R) -3-アミノ-2-t-ブトキシカルボニルアミノ-

6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 5.53 mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) ; 1.30 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.32 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.44 (s, 9H), 2.06-2.27 (m, 2H), 2.40-2.55 (m, 1H), 2.61-2.72 (m, 1H), 3.28-3.47 (m, 1H), 4.17-4.41 (m, 4H), 5.05 (s, 1H).

MS (ESI) (Pos) m/z; 397 (M+Na)<sup>+</sup>

[α]<sub>D</sub><sup>27</sup> = -14.2° (CHCl<sub>3</sub>, c=1.4)

(6) 氷冷下、クロロホルム 0.88 mL に溶解した (1R, 2R, 3R, 5R, 6R) -3-アミノ-2-t-ブトキシカルボニルアミノ-6-フルオロビシクロ

10 口 [3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 1.75 mg に、ピリジン 4.2 μL、及び 3,4-ジクロロベンジルプロミド 1.23 mg を加えた後、室温にて 3 日間攪拌した。飽和食塩水を加え、クロロホルムにて 5 回抽出した。有機層を合わせて、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: ワ 15 コウゲル C 200 (和光純薬製)、展開溶媒: クロロホルム-エタノール = 1.0 : 1 ~ 5.0 : 1、引き続き、ヘキサン-酢酸エチル = 5 : 1) にて精製し、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R) -2-t-ブトキシカルボニルアミノ-3-(3,4-ジクロロベンジルアミノ)-6-フルオロビシクロ [3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 9.8 mgを得た。

20 <sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) ; 1.23-1.34 (m, 6H), 1.44 (s, 9H), 2.03-2.26 (m, 2H), 2.43 (dd, J=13.0, 7.3 Hz, 1H), 2.83-2.93 (m, 1H), 3.02-3.15 (m, 1H), 3.71 (d, J=13.2 Hz, 1H), 3.80 (d, J=13.2 Hz, 1H), 4.12-4.39 (m, 4H), 4.82 (s, 1H), 7.11 (dd, J=8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.33-7.45 (m, 2H).

MS (ESI) (Nega) m/z; 531 (M-H)<sup>-</sup>

25 [α]<sub>D</sub><sup>27</sup> = -15.1° (CHCl<sub>3</sub>, c=0.5)

(7) 氷冷下、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R) -2-t-ブトキシカルボニルアミノ-3-(3,4-ジクロロベンジルアミノ)-6-フルオロビシクロ [3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 2.8 mg に、4 標定塩化水素/酢酸エチル溶液 2.8 mL を加え、6 時間攪拌した後、室温にて 1

8時間攪拌した。反応溶液を氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて中和した後、分液を行った。水層を酢酸エチルにて抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) -2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルアミノ)-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 21 mgを得た。

5 (8) 実施例2の(4)と同様にして、(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) -2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルアミノ)-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 28 mgより、(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) -2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルアミノ)-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 17 mgを得た。

(実施例7)

15 (1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) -2-アミノ-3-[N, N-(3, 4-ジクロロベンジル)メチルアミノ]-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル、及び(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) -2-アミノ-3-[N, N-(3, 4-ジクロロベンジル)メチルアミノ]-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸の合成

20 (1) N, N-ジメチルホルムアミド 1.36 mL に溶解した(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) -2-t-ブトキシカルボニルアミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルアミノ)-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 136 mg に炭酸カリウム 71 mg 及び、ヨウ化メチル 6.4  $\mu$ L を加え、室温にて3日間攪拌した。飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて2回抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル:ワコウゲルC200(和光純薬製)、展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=5:1)にて精製し、(1 R, 2

R, 3R, 5R, 6R) - 2 - t - プトキシカルボニルアミノ - 3 - [N, N - (3, 4 - ジクロロベンジル) メチルアミノ] - 6 - フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル 1.26 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) ; 1.28 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.29 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.43 (s, 9H), 2.11 (s, 3H), 2.16-2.58 (m, 3H), 2.80-3.07 (m, 2H), 3.29 (d, J=13.6 Hz, 1H), 3.78 (d, J=13.6 Hz, 1H), 4.05-4.43 (m, 4H), 4.86 (s, 1H), 7.08 (dd, J=8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.31-7.41 (m, 2H).

MS (ESI) (Pos) m/z; 547 (M+H)<sup>+</sup>

[\alpha]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -51.9° (CHCl<sub>3</sub>, c=0.5)

10 (2) 実施例6の(7)と同様にして、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2 - t - プトキシカルボニルアミノ - 3 - [N, N - (3, 4 - ジクロロベンジル) メチルアミノ] - 6 - フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル 1.24 mg より、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2 - アミノ - 3 - [N, N - (3, 4 - ジクロロベンジル) メチルアミノ] - 6 - フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル 9.6 mg を得た。

15 (3) 実施例2の(4)と同様にして、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2 - アミノ - 3 - [(3, 4 - ジクロロベンジル) - メチル - アミノ] - 6 - フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル 9.4 mg より、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2 - アミノ - 3 - [N, N - (3, 4 - ジクロロベンジル) メチルアミノ] - 6 - フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 6.2 mg を得た。

#### (実施例8)

20 (1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロベンゾイルアミノ) - 6 - フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル、及び (1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロベンゾイルアミノ) - 6 - フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸の合成

## 49

(1) クロロホルム 0. 17 mL に溶解した (1R, 2R, 3R, 5R, 6R) -3-アミノ-2-t-ブトキシカルボニルアミノ-6-フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 17 mg に、ピリジン 7. 3  $\mu$ L、及び 3, 4-ジクロロベンゾイル クロリド 14 mg を加え、5 室温にて 3 時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: ワコウゲル C 200 (和光純薬製)、展開溶媒: クロロホルム-エタノール = 100 : 1) にて精製し、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R) -2-t-ブトキシカルボニルアミノ-3- (3, 4-ジクロロベンゾイルアミノ) -6-フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 21 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1. 19 (t,  $J=7.0$  Hz, 3H), 1. 31 (t,  $J=7.3$  Hz, 3H), 1. 41 (s, 9H), 2. 21-2. 64 (m, 3H), 2. 82-2. 91 (m, 1H), 4. 07-4. 37 (m, 4H), 4. 58-4. 75 (m, 1H), 6. 20 (s, 1H), 6. 39-6. 50 (m, 1H), 7. 46-7. 57 (m, 2H), 7. 80-7. 85 (m, 1H).

15 MS (ESI) (Nega)  $m/z$ : 545 (M-H)<sup>-</sup>

$[\alpha]_D^{23} = +12.1$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $c=0.9$ )

(2) 実施例 6 の (7) と同様に、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R) -2-t-ブトキシカルボニルアミノ-3- (3, 4-ジクロロベンゾイルアミノ) -6-フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 107 mg より (1R, 2R, 3R, 5R, 6R) -2-アミノ-3- (3, 4-ジクロロベンゾイルアミノ) -6-フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 85 mg を得た。

(3) 実施例 2 の (4) と同様に、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R) -2-アミノ-3- (3, 4-ジクロロベンゾイルアミノ) -6-フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 48 mg より、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R) -2-アミノ-3- (3, 4-ジクロロベンゾイルアミノ) -6-フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 24 mg を得た。

## (実施例9)

(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロベンゾイルオキシ) - 6 - フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 2 - ベンジルエステル 6 - エチルエステル、及び (1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロベンゾイルオキシ) - 6 - フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸の合成

5 (1) ピリジン 3. 7 mL に溶解した (1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アジド - 6 - フルオロ - 3 - ヒドロキシビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 2 - ベンジルエステル 6 - エチルエステル 202 mg に 10 塩化 3, 4 - ジクロロベンゾイル 234 mg を加え、窒素雰囲気下、室温で 28 時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチル 100 mL を加え、この酢酸エチル溶液を飽和硫酸銅水溶液および水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: ワコウゲル C 200、展開溶媒: ヘキサン - 酢酸エチル = 10 : 1) にて精製し、 15 (1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アジド - 3 - (3, 4 - ジクロロベンゾイルオキシ) - 6 - フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 2 - ベンジルエステル 6 - エチルエステル 298 mg を得た。

20 <sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) ; 1.35 (t, J=7.3 Hz, 3H), 2.35-2.55 (m, 3H), 2.77 - 2.87 (m, 1H), 4.31 (q, J=7.3 Hz, 2H), 5.24-5.46 (m, 3H), 7.28-7.60 (m, 6H), 7.90-8.20 (m, 2H).

MS (ESI) (Pos) m/z; 558 (M+Na)<sup>+</sup>

25 (2) 実施例2の(3)と同様に、(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アジド - 3 - (3, 4 - ジクロロベンゾイルオキシ) - 6 - フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 2 - ベンジルエステル 6 - エチルエステル 298 mg より (1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロベンゾイルオキシ) - 6 - フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 2 - ベンジルエステル 6 - エチルエステル 218 mg を得た。

(3) エタノール 10 mL に溶解した (1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 -

アミノ-3-(3,4-ジクロロベンゾイルオキシ)-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-ジエチルエステル 218 mg に、5%パラジウム炭素 15 mg を加え水素雰囲気下、室温で50分間攪拌した。セライトを用いてパラジウム炭素を濾別し、濾液を減圧下濃縮し、得られた固体をテトラヒドロフラン 2 mL と水 1 mL の混合溶媒に溶解した。この溶液に、氷冷下、水酸化リチウム 1 水和物 10 mg を加え 30 分間攪拌した。氷冷下、1 規定塩酸 0.5 mL を加え、水で 50 mL に希釀した後、イオン交換樹脂 (AG 50W-X8 Resin (H型)、展開溶媒：水、40%テトラヒドロフラン水溶液、10%ピリジン水溶液) にて精製し、(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R)-2-アミノ-3-(3,4-ジクロロベンゾイルオキシ)-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 25 mg を得た。

## (実施例 10)

(1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R)-2-アミノ-3-(3,4-ジクロロベンジルスルファニル)-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 6-ベンジルエステルの合成  
 (1) ベンジルアルコール 0.3 mL に懸濁させた (1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R)-2-アミノ-3-(3,4-ジクロロベンジルスルファニル)-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 26 mg に、氷冷下、塩化チオニル 19  $\mu$ L を加えた後、50°C で 3.5 時間攪拌した。放冷後、反応溶液を減圧下濃縮し、逆相カラムクロマトグラフィー (ワコーベル 50018 (和光純薬)：展開溶媒 水 ~ 70%アセトニトリル水溶液) にて精製し、(1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R)-2-アミノ-3-(3,4-ジクロロベンジルスルファニル)-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 6-ベンジルエステル 5 mg を得た。

2.19 - 2.43 (3 H, m), 2.47 - 2.63 (1 H, m), 2.96 - 3.12 (1 H, m), 3.75 (1 H, d,  $J$  = 13.2 Hz), 3.81 (1 H, d,  $J$  = 13.2 Hz), 5.22 (2 H, s), 7.23 - 7.54 (8 H, m)

MS (ESI) (Nega) 482 (M-H)<sup>-</sup>

(実施例 1 1)

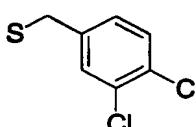
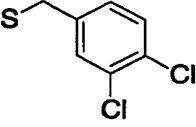
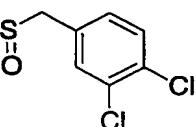
(1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロベンジルスルファニル) - 6 - フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 2 - エチルエステルの合成

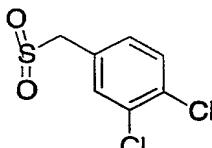
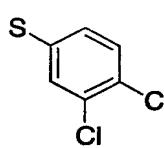
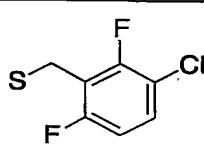
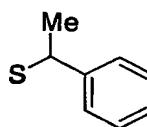
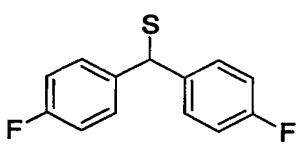
テトラヒドロフラン 3. 5 mL 及び水 1. 7 mL の混合溶媒に溶解した (1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロベンジルスルファニル) - 6 - フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル 150 mg に、氷冷下、水酸化リチウム 1 水和物 1.7 mg を加え 30 分間攪拌した。氷冷下、1 規定塩酸にて pH 2 の酸性とした後、水で 30 mL に希釈し 30 分間攪拌した。この希釈溶液をイオン交換樹脂 (AG 50 W-X 8 Resin (H型)、展開溶媒：水、30% テトラヒドロフラン水溶液、10% ピリジン水溶液) にて精製し、(1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロベンジルスルファニル) - 6 - フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 2 - エチルエステル 73 mg を得た。

以下、実施例 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 及び 11 に記載の化合物、並びに同様にして得た化合物の構造および物性データを表 1 に示す。

表1. 実施例で得られた化合物の構造及び物性データ

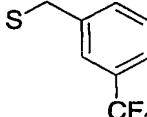
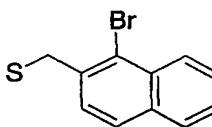
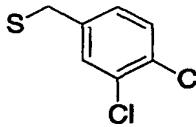
化合物番号	X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Y	NMR	MS	比旋光度	m. p. (°C)	実施例	
									1	2
1	F	H	H		(300 MHz, D <sub>2</sub> O, TMSP) 2.16 - 2.32 (m, 2 H) 2.41 - 2.50 (m, 2 H) 3.06 - 3.18 (m, 1 H) 4.07 (s, 2 H) 6.97 - 7.10 (m, 2 H) 7.35 - 7.43 (m, 1 H)	ESI (Nega) 330 (M-H) -	[α] <sub>D</sub> <sup>25</sup> +38.7 (C = 0.35 1N NaOH)	>230	2	
2	F	H	H		(300 MHz, D <sub>2</sub> O, TMSP) 2.08 - 2.35 (m, 4 H) 2.87 - 3.00 (m, 1 H) 3.78 - 4.01 (m, 2 H) 7.26 - 7.62 (m, 9 H)	ESI (Nega) 400 (M-H) -	[α] <sub>D</sub> <sup>24</sup> +49.3 (C = 0.21 1N NaOH)	>230	2	
3	F	H	H		(300 MHz, D <sub>2</sub> O, TMSP) 2.16 - 2.42 (m, 4 H) 3.03 - 3.13 (m, 1 H) 3.77 - 3.87 (m, 5 H) 7.00 (d, J=8.7 Hz, 2 H) 7.35 (d, J=8.7 Hz, 2 H)	ESI (Nega) 354 (M-H) -	[α] <sub>D</sub> <sup>26</sup> +31.0 (C = 0.48 1N NaOH)	>240	2	
4	F	H	H		(300 MHz, D <sub>2</sub> O, TMSP) 2.13 - 2.54 (m, 4 H) 2.97 - 3.19 (m, 1 H) 3.84 (s, 2 H) 7.03 - 7.29 (m, 2 H) 7.33 - 7.55 (m, 2 H)	ESI (Nega) 342 (M-H) -	[α] <sub>D</sub> <sup>25</sup> +25.4 (C = 0.20 1N NaOH)	>243	2	
5	F	H	H		(300 MHz, D <sub>2</sub> O, TMSP) 1.31 (s, 9 H) 2.20 - 2.47 (m, 4 H) 3.06 - 3.20 (m, 1 H) 3.83 (s, 2 H) 7.32 - 7.40 (m, 2 H) 7.46 - 7.56 (m, 2 H)	ESI (Nega) 380 (M-H) -	[α] <sub>D</sub> <sup>26</sup> -1.14 (C = 0.63 1N NaOH)	>271	2	
6	F	H	H		(300 MHz, D <sub>2</sub> O, TMSP) 2.16 - 2.47 (m, 4 H) 3.04 - 3.15 (m, 1 H) 3.89 (d, J=13.2 Hz, 1 H) 3.94 (d, J=13.2 Hz, 1 H) 7.50 - 7.78 (m, 4 H)	ESI (Nega) 392 (M-H) -	[α] <sub>D</sub> <sup>24</sup> +38.9 (C = 0.36 1N NaOH)	>271	2	

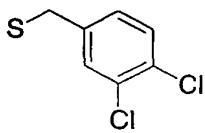
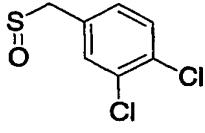
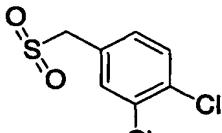
7	F	H	H	 <p>(300 MHz, D<sub>2</sub>O, TMSP)      2.11 – 2.43 (m, 4 H)      3.23 – 3.36 (m, 1 H)      4.20 (d, <i>J</i>=13.4 Hz, 1 H)      4.26 (d, <i>J</i>=13.4 Hz, 1 H)      7.53 – 7.75 (m, 3 H)      7.94 (t, <i>J</i>=7.8 Hz, 2 H)      8.35 (d, <i>J</i>=8.6 Hz, 1 H)</p>	ESI (Nega) 452 (M-H) <sup>-</sup>	[ $\alpha$ ] <sub>D</sub> <sup>27</sup> +53.6 (C = 0.20 1N NaOH)	>280	2
8	H	H	H	 <p>(500 MHz, D<sub>2</sub>O, TMSP)      1.60 (dd, <i>J</i> = 3.1, 3.1 Hz)      1.93 – 1.96 (m, 1 H)      2.03 – 2.05 (m, 1 H)      2.15 – 2.19 (m, 2 H)      2.69 (dd, <i>J</i>=8.5, 9.7 Hz, 1 H)      3.77 (d, <i>J</i>=14.0 Hz, 1 H) 3.81 (d, <i>J</i>=14.0 Hz, 1 H)      7.31 (dd, <i>J</i>=8.5, 1.8 Hz, 1 H)      7.53 (d, <i>J</i>=8.5 Hz, 1 H)      7.58 (d, <i>J</i>=1.8 Hz, 1 H)</p>	ESI (Nega) 374 (M-H) <sup>-</sup>	[ $\alpha$ ] <sub>D</sub> <sup>28</sup> +22.0 (C = 0.033 1N NaOH)	>289	2
9	F	H	H	 <p>(300 MHz, D<sub>2</sub>O, TMSP)      2.17 – 2.48 (m, 4 H)      3.04 – 3.13 (m, 1 H)      3.80 (d, <i>J</i>=14.9 Hz, 1 H)      3.85 (d, <i>J</i>=14.9 Hz, 1 H)      7.31 (d, <i>J</i>=8.1 Hz, 1 H)      7.53 (d, <i>J</i>=8.1 Hz, 1 H)      7.59 (s, 1 H).</p>	ESI (Nega) 392 (M-H) <sup>-</sup>	[ $\alpha$ ] <sub>D</sub> <sup>30</sup> +47.5 (C = 0.41 1N NaOH)	>220	2
10	F	H	H	 <p>(300 MHz, D<sub>2</sub>O, TMSP)      2.16 – 2.29 (m, 1 H)      2.44 – 2.49 (m, 1 H)      2.77 – 2.88 (m, 2 H)      3.44 – 3.53 (m, 1 H)      4.05 (d, <i>J</i>=13.1 Hz, 1 H)      4.26 (d, <i>J</i>=13.1 Hz, 1 H)      7.29 (d, <i>J</i>=8.5 Hz, 1 H)      7.56 (s, 1 H)      7.60 (d, <i>J</i>=8.5 Hz, 1 H).</p>	ESI (Nega) 408 (M-H) <sup>-</sup>	[ $\alpha$ ] <sub>D</sub> <sup>25</sup> +79.7 (C = 0.30 1N NaOH)	>160	3

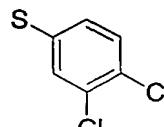
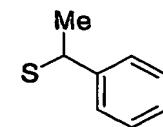
11	F	H	H		(300 MHz, D <sub>2</sub> O, TMSP) 2.33 - 2.45 (m, 3 H) 2.82 - 2.94 (m, 1 H) 3.98 (dd, J=10.1, 9.48 Hz, 1 H) 4.55 (d, J=15.2 Hz, 1 H) 4.60 (d, J=15.3 Hz, 1 H) 7.37 (d, J=8.5 Hz, 1 H) 7.63 (d, J=8.5 Hz, 1 H) 7.64 (s, 1 H)	ESI (Nega) 424 (M-H) <sup>-</sup>	[ $\alpha$ ] <sub>D</sub> <sup>28</sup> -5.1 (C = 0.72 1N NaOH)	>230	4
12	F	H	H		(300 MHz, D <sub>2</sub> O, TMSP) 2.24 - 2.55 (m, 2 H) 2.57 - 2.94 (m, 2 H) 3.51 - 3.72 (m, 1 H) 7.34 - 7.60 (m, 2 H) 7.64 - 7.80 (m, 1 H)	ESI (Nega) 378 (M-H) <sup>-</sup>	[ $\alpha$ ] <sub>D</sub> <sup>25</sup> +62.0 (C = 0.26 1N NaOH)	>235	2
13	F	H	H		(300 MHz, D <sub>2</sub> O, TMSP) 2.09 - 2.62 (m, 4 H) 3.11 - 3.40 (m, 1 H) 3.79 - 4.11 (m, 2 H) 6.87 - 7.23 (m, 1 H) 7.32 - 7.61 (m, 1 H)	ESI (Nega) 394 (M-H) <sup>-</sup>	[ $\alpha$ ] <sub>D</sub> <sup>24</sup> +66.9 (C = 0.23 1N NaOH)	>234	2
14	F	H	H	SPr	(300 MHz, D <sub>2</sub> O, TMSP) 0.79 - 1.00 (m, 3 H) 1.20 - 1.67 (m, 4 H) 2.22 - 0.81 (m, 6 H) 3.08 - 3.30 (m, 1 H)	ESI (Nega) 290 (M-H) <sup>-</sup>	[ $\alpha$ ] <sub>D</sub> <sup>24</sup> -5.42 (C = 0.12 1N NaOH)	>261	2
15	F	H	H		(300 MHz, D <sub>2</sub> O, TMSP) 1.48 - 1.62 (m, 3 H) 1.82 - 1.94 (m, 1 H) 2.05 - 2.32 (m, 2 H) 2.43 - 2.71 (m, 1 H) 2.83 - 3.03 (m, 1 H) 4.04 - 4.24 (m, 1 H) 7.27 - 7.52 (m, 5 H)	ESI (Nega) 338 (M-H) <sup>-</sup>	-	>307	2
16	F	H	H		(300 MHz, D <sub>2</sub> O, TMSP) 2.06 - 2.60 (m, 4 H) 2.91 - 3.08 (m, 1 H) 5.43 (s, 1 H) 6.99 - 7.25 (m, 4 H) 7.39 - 7.65 (m, 4 H)	ESI (Nega) 436 (M-H) <sup>-</sup>	[ $\alpha$ ] <sub>D</sub> <sup>24</sup> +15.4 (C = 0.36 1N NaOH)	>243	2
17	F	H	H	NH <sub>2</sub>	(300 MHz, D <sub>2</sub> O, TMSP) 2.33 - 2.79 (m, 4 H) 3.77 - 3.86 (m, 1 H)	ESI (Pos) 241 (M+Na) <sup>+</sup>	[ $\alpha$ ] <sub>D</sub> <sup>28</sup> -39.3 (C = 0.14 1N NaOH)	>256	5

18	F	H	H		(300 MHz, D2O, TMSP) 2.31 – 2.77 (m, 4 H) 3.59 – 3.74 (m, 1 H) 4.06 (d, J=13.5 Hz, 1 H) 4.15 (d, J=13.5 Hz, 1 H) 7.35 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 7.58 – 7.64 (m, 2 H)	ESI (Nega) 375 (M-H) -	[ $\alpha$ ] <sub>D</sub> <sup>27</sup> -14.6 (C = 0.29 1N NaOH)	>190	6
19	F	H	H		(300 MHz, D2O, TMSP) 2.31 – 2.41 (m, 1 H) 2.45 – 2.53 (m, 1 H) 2.64 (s, 3 H) 2.73 – 2.82 (m, 2 H) 3.72 – 3.82 (m, 1 H) 4.01 (d, J=13.4 Hz, 1 H) 4.27 (d, J=13.4 Hz, 1 H) 7.35 – 7.41 (m, 1 H) 7.61 – 7.69 (m, 2 H)	ESI (Nega) 389 (M-H) -	[ $\alpha$ ] <sub>D</sub> <sup>24</sup> -35.2 (C = 0.51 1N NaOH)	>164	7
20	F	H	H		(300 MHz, D2O, TMSP) 2.33 – 2.42 (m, 2 H) 2.57 – 2.67 (m, 2 H) 4.46 – 4.55 (m, 1 H) 7.58 – 7.68 (m, 2 H) 7.87 – 7.90 (m, 1 H)	ESI (Nega), 389 (M-H) -	[ $\alpha$ ] <sub>D</sub> <sup>28</sup> +6.0 (C = 0.34 1N NaOH)	>210	8
21	F	H	H		(300 MHz, D2O, TMSP) 2.40 – 2.45 (m, 2 H) 2.71 – 2.77 (m, 2 H) 5.28 – 5.36 (m, 1 H) 7.68 (d, J=8.5 Hz, 1 H) 7.89 (d, J=8.5 Hz, 1 H) 8.16 (s, 1 H)	ESI (Nega), 390 (M-H) -	[ $\alpha$ ] <sub>D</sub> <sup>28</sup> +9.2 (C = 0.23 MeOH)	>270	9
22	F	Et	Et		(200 MHz, CDCl3, TMS) 1.30 (t, J=7.5 Hz, 3 H) 1.35 (t, J=7.0 Hz, 3 H) 2.04 – 2.45 (m, 4 H) 2.87 – 3.03 (m, 1 H) 3.93 (d, J=14.5 Hz, 1 H) 4.14 (d, J=14.5 Hz, 1 H) 4.14 – 4.39 (m, 4 H) 6.86 – 6.95 (m, 2 H) 7.19 (dd, J=4.8, 1.8 Hz, 1 H)	ESI (Pos), 410 (M+Na) +	[ $\alpha$ ] <sub>D</sub> <sup>22</sup> +80.88 (C = 0.61 CHCl3)	oil	2

23	F	Et	Et		(200 MHz, CDCl <sub>3</sub> , TMS) 1.30 (t, J=7.0 Hz, 3 H) 1.31 (t, J=7.0 Hz, 3 H) 2.00 - 2.36 (m, 4 H) 2.68 - 2.84 (m, 1 H) 3.80 (s, 2 H) 4.14 - 4.36 (m, 4 H) 7.18 - 7.51 (m, 9 H)	ESI (Pos). 480 (M+Na) <sup>+</sup>	[ $\alpha$ ] <sub>D</sub> <sup>22</sup> +46.6 (C = 0.32 CHCl <sub>3</sub> )	oil	2
24	F	Et	Et		(200 MHz, CDCl <sub>3</sub> , TMS) 1.30 (t, J=7.5 Hz, 3 H) 1.34 (t, J=7.0 Hz, 3 H) 2.03 - 2.14 (m, 1 H) 2.21 - 2.40 (m, 3 H) 2.77 - 2.95 (m, 1 H) 3.72 - 3.83 (m, 5 H) 4.16 - 4.39 (m, 4 H) 6.79 - 6.87 (m, 2 H) 7.17 - 7.25 (m, 2 H)	ESI (Pos). 434 (M+Na) <sup>+</sup>	[ $\alpha$ ] <sub>D</sub> <sup>24</sup> +71.1 (C = 0.18 CHCl <sub>3</sub> )	oil	2
25	F	Et	Et		(200 MHz, CDCl <sub>3</sub> , TMS) 1.22 - 1.44 (m, 6 H) 2.02 - 2.19 (m, 1 H) 2.20 - 2.43 (m, 3 H) 2.79 - 2.98 (m, 1 H) 3.69 - 3.93 (m, 2 H) 4.14 - 4.42 (m, 4 H) 6.93 - 7.09 (m, 2 H) 7.20 - 7.37 (m, 2 H)	ESI (Pos). 422 (M+Na) <sup>+</sup>	[ $\alpha$ ] <sub>D</sub> <sup>28</sup> +59.3 (C = 0.44 CHCl <sub>3</sub> )	oil	2
26	F	Et	Et		(200 MHz, CDCl <sub>3</sub> , TMS) 1.20 - 1.42 (m, 15 H) 2.03 - 2.15 (m, 1 H) 2.20 - 2.43 (m, 3 H) 2.82 - 2.96 (m, 1 H) 3.73 (d, J=13.2 Hz, 1 H) 3.82 (d, J=13.2 Hz, 1 H) 4.15 - 4.41 (m, 4 H) 7.15 - 7.37 (m, 4 H)	ESI (Pos). 460 (M+Na) <sup>+</sup>	[ $\alpha$ ] <sub>D</sub> <sup>30</sup> +46.3 (C = 0.50 CHCl <sub>3</sub> )	oil	2

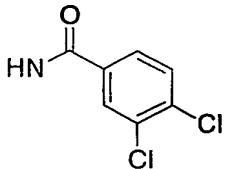
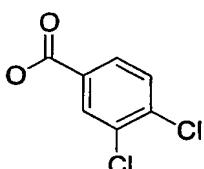
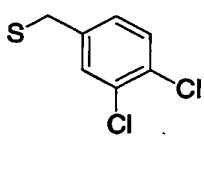
27	F	Et	Et		<p>(200 MHz, <math>\text{CDCl}_3</math>, TMS)</p> <p>1. 19 – 1. 42 (m, 6 H)      2. 02 – 2. 43 (m, 4 H)      2. 81 – 2. 95 (m, 1 H)      3. 83 (d, <math>J=13. 2</math> Hz, 1 H)      3. 96 (d, <math>J=13. 2</math> Hz, 1 H)      4. 07 – 4. 41 (m, 4 H)      7. 33 – 7. 65 (m, 4 H)</p>	ESI (Pos). 450 ( $\text{M}+\text{H})^+$	$[\alpha]_D^{25}$ +77. 3 (C = 0. 27 $\text{CHCl}_3$ )	oil	2
28	F	Et	Et		<p>(200 MHz, <math>\text{CDCl}_3</math>, TMS)</p> <p>1. 30 (t, <math>J=7. 0</math> Hz, 3 H)      1. 34 (t, <math>J=7. 0</math> Hz, 3 H)      2. 03 – 2. 14 (m, 1 H)      2. 21 – 2. 44 (m, 3 H)      3. 01 – 3. 15 (m, 1 H)      4. 05 – 4. 40 (m, 6 H)      7. 45 – 7. 64 (m, 3 H)      7. 78 (t, <math>J=8. 1</math> Hz, 2 H)      8. 30 (d, <math>J=8. 3</math> Hz, 1 H)</p>	ESI (Pos). 532 ( $\text{M}+\text{Na})^+$	$[\alpha]_D^{28}$ +101. 7 (C = 0. 32 $\text{CHCl}_3$ )	oil	2
29	H	Et	Bn		<p>(200 MHz, <math>\text{CDCl}_3</math>, TMS)</p> <p>1. 24 (t, <math>J=7. 3</math> Hz, 3 H)      1. 77 (dd, <math>J=2. 3</math>, 2. 3 Hz, 1 H)      1. 80 – 2. 17 (m, 4 H)      2. 46 – 2. 55 (m, 1 H)      3. 65 (d, <math>J=13. 6</math> Hz, 1 H)      3. 82 (d, <math>J=13. 6</math> Hz, 1 H)      4. 09 (q, <math>J=7. 3</math> Hz, 2 H)      5. 23 (s, 2 H)      7. 11 – 7. 16 (m, 1 H)      7. 33 – 7. 44 (m, 7 H)</p>	ESI (Pos). 516 ( $\text{M}+\text{Na})^+$	$[\alpha]_D^{28}$ +86. 35 (C = 0. 23 $\text{CHCl}_3$ )	oil	2

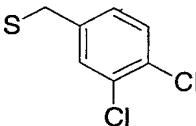
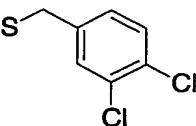
30	F	Et	Et	 <p>(300 MHz, <math>\text{CDCl}_3</math>, TMS)</p> <p>1. 31 (t, <math>J=7.2</math> Hz, 3 H)      1. 35 (t, <math>J=7.2</math> Hz, 3 H)      2. 08 – 2. 15 (m, 1 H)      2. 24 – 2. 40 (m, 3 H)      2. 86 – 2. 93 (m, 1 H)      3. 73 (d, <math>J=13.4</math> Hz, 1 H)      3. 88 (d, <math>J=13.4</math> Hz, 1 H)      4. 21 – 4. 37 (m, 4 H)      7. 15 (dd, <math>J=8.2</math>, 2.2 Hz, 1 H)      7. 36 (d, <math>J=8.2</math> Hz, 1 H)      7. 42 (d, <math>J=2.2</math> Hz, 1 H)</p>	ESI (Pos), 472 (M+Na) <sup>+</sup>	$[\alpha]_D^{26}$ +94.4 (C = 0.25 $\text{CHCl}_3$ )	oil	2
31	F	Et	Et	 <p>(200 MHz, <math>\text{CDCl}_3</math>, TMS)</p> <p>1. 34 (t, <math>J=7.0</math> Hz, 3 H)      1. 35 (t, <math>J=7.0</math> Hz, 3 H)      2. 30 – 2. 43 (m, 3 H)      2. 78 – 3. 12 (m, 2 H)      3. 80 (d, <math>J=13.2</math> Hz, 1 H)      4. 19 – 4. 36 (m, 5 H)      7. 17 (dd, <math>J=8.4</math>, 2.2 Hz, 1 H)      7. 44 (d, <math>J=8.4</math> Hz, 1 H)      7. 44 (d, <math>J=2.2</math> Hz, 1 H)</p>	ESI (Pos), 488 (M+Na) <sup>+</sup>	$[\alpha]_D^{29}$ +59.1 (C = 0.32 $\text{CHCl}_3$ )	oil	3
32	F	Et	Et	 <p>(200 MHz, <math>\text{CDCl}_3</math>, TMS)</p> <p>1. 34 (t, <math>J=7.0</math> Hz, 3 H)      1. 36 (t, <math>J=7.0</math> Hz, 3 H)      2. 28 – 2. 42 (m, 3 H)      2. 83 – 3. 01 (m, 1 H)      3. 41 – 3. 53 (m, 1 H)      4. 23 – 4. 37 (m, 6 H)      7. 28 (dd, <math>J=8.4</math>, 1.8 Hz, 1 H)      7. 46 (d, <math>J=8.4</math> Hz, 1 H)      7. 55 (d, <math>J=1.8</math> Hz, 1 H)</p>	ESI (Pos), 482 (M+H) <sup>+</sup>	$[\alpha]_D^{29}$ +24.0 (C = 0.86 $\text{CHCl}_3$ )	oil	4

33	F	Et	Et		<p>(200 MHz, <math>\text{CDCl}_3</math>, TMS)</p> <p>1.31 (t, <math>J=7.5</math> Hz, 3 H)  1.39 (t, <math>J=7.3</math> Hz, 3 H)  2.13 – 2.35 (m, 2 H)  2.43 – 2.74 (m, 2 H)  3.26 – 3.41 (m, 1 H)  4.18 – 4.46 (m, 4 H)  7.26 (s, 1 H)  7.32 (d, <math>J=1.3</math> Hz, 1 H)  7.60–7.61 (m, 1 H)</p>	ESI (Pos), 458 (M+Na) <sup>+</sup>	$[\alpha]_D^{25}$ +71.2 (C = 0.28 $\text{CHCl}_3$ )	oil	2
34	F	Et	Et		<p>(200 MHz, <math>\text{CDCl}_3</math>, TMS)</p> <p>1.31 (t, <math>J=7.0</math> Hz, 3 H)  1.34 (t, <math>J=7.0</math> Hz, 3 H)  2.06 – 2.17 (m, 1 H)  2.23 – 2.53 (m, 3 H)  2.96 – 3.12 (m, 1 H)  3.83 (d, <math>J=13.2</math> Hz, 1 H)  3.98 (d, <math>J=13.2</math> Hz, 1 H)  4.11 – 4.41 (m, 4 H)  6.77 – 6.93 (m, 1 H)  7.19 – 7.34 (m, 1 H)</p>	ESI (Pos), 474 (M+Na) <sup>+</sup>	$[\alpha]_D^{22}$ +81.8 (C = 0.30 $\text{CHCl}_3$ )	oil	2
35	F	Et	Et	SPr	<p>(200 MHz, <math>\text{CDCl}_3</math>, TMS)</p> <p>0.89 (t, <math>J=6.8</math> Hz, 3 H)  1.19 – 1.61 (m, 10 H)  2.06 – 2.69 (m, 6 H)  2.83 – 3.03 (m, 1 H)  4.14 – 4.40 (m, 4 H)</p>	ESI (Pos), 348 (M+H) <sup>+</sup>	$[\alpha]_D^{25}$ +30.5 (C = 0.24 $\text{CHCl}_3$ )	oil	2
36	F	Et	Et		<p>(200 MHz, <math>\text{CDCl}_3</math>, TMS)</p> <p>1.20–1.40 (m, 6 H)  1.49 (d, <math>J=7.0</math> Hz, 6/5 H)  1.57 (d, <math>J=7.0</math> Hz, 9/5 H)  1.92 – 2.25 (m, 3 H)  2.40 – 2.78 (m, 2 H)  4.07 – 4.39 (m, 5 H)  7.14 – 7.38 (m, 5 H)</p>	ESI (Pos), 418 (M+H) <sup>+</sup>	-	oil	2

## 61

37	F	Et	Et		(200 MHz, CDCl <sub>3</sub> , TMS) 1.29 (t, J=7.0 Hz, 3 H) 1.33 (t, J=7.0 Hz, 3 H) 2.00 - 2.13 (m, 1 H) 2.19 - 2.36 (m, 3 H) 2.68 - 2.81 (m, 1 H) 4.14 - 4.40 (m, 4 H) 5.51 (s, 1 H) 6.90 - 7.08 (m, 4 H) 7.21 - 7.31 (m, 2 H) 7.36 - 7.48 (m, 2 H)	ESI (Pos), 516 (M+H) <sup>+</sup>	[ $\alpha$ ] <sub>D</sub> <sup>28</sup> +41.2 (C = 0.31 CHCl <sub>3</sub> )	oil	2
38	F	Et	Et		(200 MHz, CDCl <sub>3</sub> , TMS) 1.31 (t, J=7.0 Hz, 3 H) 1.34 (t, J=6.2 Hz, 3 H) 2.03 - 2.28 (m, 3 H) 2.35 - 2.51 (m, 1 H) 2.94 - 3.08 (m, 1 H) 3.77 (s, 2 H) 4.16 - 4.40 (m, 4 H) 7.12 (d, J=7.9 Hz, 1 H) 7.35 (d, J=7.9 Hz, 1 H) 7.40 (s, 1 H)	ESI (Pos), 433 (M+H) <sup>+</sup>	[ $\alpha$ ] <sub>D</sub> <sup>24</sup> -8.4° (C = 0.56 CHCl <sub>3</sub> )	oil	6
39	F	Et	Et		(300 MHz, CDCl <sub>3</sub> , TMS) 1.33 (t, J=7.0 Hz, 3 H) 1.35 (t, J=7.0 Hz, 3 H) 2.06 (s, 3 H) 2.03 - 2.21 (m, 1 H) 2.23 - 2.60 (m, 3 H) 2.68 - 2.84 (m, 1 H) 3.22 (d, J=14.1 Hz, 1 H) 3.97 (d, J=14.1 Hz, 1 H) 4.18 - 4.32 (m, 4 H) 7.07 (dd, J=8.1, 2.0 Hz, 1 H) 7.30 - 7.39 (m, 2 H)	ESI (Pos), 447 (M+H) <sup>+</sup>	[ $\alpha$ ] <sub>D</sub> <sup>23</sup> -24.9° (C = 0.84 CHCl <sub>3</sub> )	oil	7

40	F	Et	Et		<p>(200 MHz, <math>\text{CDCl}_3</math>, TMS)</p> <p>1.30 (t, <math>J=6.8</math> Hz, 3 H)  1.33 (t, <math>J=7.0</math> Hz, 3 H)  2.09 – 2.43 (m, 3 H)  2.53 – 2.38 (m, 1 H)  4.19 – 4.38 (m, 4 H)  4.52 – 4.71 (m, 1 H)  7.48 – 7.55 (m, 2 H)  7.75 – 7.84 (m, 1 H)</p>	ESI (Pos), 469 (M+Na) <sup>+</sup>	$[\alpha]_D^{27}$ +8.3 (C = 0.93 $\text{CHCl}_3$ )	oil	8
41	F	Et	Bn		<p>(200 MHz, <math>\text{CDCl}_3</math>, TMS)</p> <p>1.33 (t, <math>J=7.3</math> Hz, 3 H)  2.25 – 2.80 (m, 4 H)  4.28 (q, <math>J=7.3</math> Hz, 2 H)  5.05 – 5.13 (m, 1 H)  5.16 (d, <math>J=12.3</math> Hz, 1 H)  5.31 (d, <math>J=12.3</math> Hz, 1 H)  7.24 – 7.36 (m, 5 H)  7.44 (d, <math>J=8.4</math> Hz, 1 H)  7.57 (dd, <math>J=8.4</math>, 2.20 Hz, 1 H)  7.90 (d, <math>J=2.2</math> Hz, 1 H)</p>	ESI (Pos), 532 (M+Na) <sup>+</sup>	$[\alpha]_D^{22}$ +31.8 (C = 0.547 $\text{CHCl}_3$ )	oil	9
42	F	H	Et		<p>(300 MHz, <math>\text{CD}_3\text{OD}</math>, TMS)</p> <p>1.36 (t, <math>J=7.2</math> Hz, 3 H)  2.19 – 2.48 (m, 4 H)  2.17 – 3.31 (m, 3 H)  4.28 – 4.45 (m, 2 H)  7.27 (d, <math>J=8.3</math> Hz, 1 H)  7.47 (d, <math>J=8.3</math> Hz, 1 H)  7.52 (s, 1 H)</p>	ESI (Nega) 420 (M-H) <sup>-</sup>			11

43	F	<i>i</i> -Bu	H	 <p>(300 MHz, CD<sub>3</sub>OD, TMS)  0.94 (d, <i>J</i>=6.7 Hz, 6 H)  1.86 – 1.99 (m, 1 H)  2.23 – 2.62 (m, 4 H)  2.99 – 3.08 (m, 1 H)  3.76 (d, <i>J</i>=13.0 Hz, 1 H)  3.81 (d, <i>J</i>=13.0 Hz, 1 H)  3.96 (d, <i>J</i>=6.7 Hz, 2 H)  7.27 (dd, <i>J</i>=8.4, 1.9 Hz, 1 H)  7.45 (d, <i>J</i>=8.4 Hz, 1 H)  7.52 (d, <i>J</i>=2.0 Hz, 1 H)</p>	ESI (Pos), 472 (M+Na) +				10
44	F	Bn	H	 <p>(300 MHz, CD<sub>3</sub>OD, TMS)  2.19 – 2.43 (3 H, m),  2.47 – 2.63 (1 H, m),  2.96 – 3.12 (1 H, m),  3.75 (1 H, d, <i>J</i> = 13.2 Hz),  3.81 (1 H, d, <i>J</i> = 13.2 Hz),  5.22 (2 H, s),  7.23 – 7.54 (8 H, m)</p>	ESI (Nega) 482 (M-H) -				10

なお、表中の化合物は、以下のとおりである。

化合物番号1：(1*R*, 2*S*, 3*R*, 5*R*, 6*R*) – 2 – アミノ – 3 – (チオフ  
5 エン – 2 – イルメチルスルファニル) – 6 – フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘ  
キサン – 2, 6 – ジカルボン酸、

化合物番号2：(1*R*, 2*S*, 3*R*, 5*R*, 6*R*) – 2 – アミノ – 3 – (2 – フ  
エニルベンジルスルファニル) – 6 – フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン  
– 2, 6 – ジカルボン酸、

10 化合物番号3：(1*R*, 2*S*, 3*R*, 5*R*, 6*R*) – 2 – アミノ – 3 – (4 – メ  
トキシベンジルスルファニル) – 6 – フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン  
– 2, 6 – ジカルボン酸、

化合物番号4：(1*R*, 2*S*, 3*R*, 5*R*, 6*R*) – 2 – アミノ – 3 – (4 – フ

ルオロベンジルスルファニル) - 6 - フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸、

化合物番号 5 : (1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (4 - t - ブチルベンジルスルファニル) - 6 - フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸、

化合物番号 6 : (1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3 - ト - リフルオロメチルベンジルスルファニル) - 6 - フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸、

化合物番号 7 : (1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (1 - ブ - ロモ - ナフタレン - 2 - イルメチルスルファニル) - 6 - フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸、

化合物番号 8 : (1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロベンジルスルファニル) - ピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸

化合物番号 9 : (1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロベンジルスルファニル) - 6 - フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸、

化合物番号 10 : (1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロベンジルスルフィニル) - 6 - フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸、

化合物番号 11 : (1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロベンジルスルフォニル) - 6 - フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸、

化合物番号 12 : (1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロフェニルスルファニル) - 6 - フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸、

化合物番号 13 : (1 R, 2 S, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3 - クロロ - 2, 6 - ジフルオロベンジルスルファニル) - 6 - フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸、

化合物番号 14 : (1R, 2S, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3- (プロピルスルファニル) - 6-フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸、

化合物番号 15 : (1R, 2S, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3- (1-フェニル-エチルスルファニル) - 6-フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸、

化合物番号 16 :

(1R, 2S, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3- [ビス- (4-フルオロフェニル) メチルスルファニル] - 6-フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸、

化合物番号 17 :

(1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2, 3-ジアミノ-6-フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸、

化合物番号 18 :

(1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3- (3, 4-ジクロロベンジルアミノ) - 6-フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸、

化合物番号 19 :

(1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3- [N, N- (3, 4-ジクロロベンジル) メチルアミノ] - 6-フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸、

化合物番号 20 :

(1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3- (3, 4-ジクロロベンゾイルアミノ) - 6-フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸、

化合物番号 21 :

(1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3- (3, 4-ジクロロベンゾイルオキシ) - 6-フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸、

化合物番号 22 :

(1R, 2S, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3-(チオフェン-2-イルメチルスルファニル)-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル、

5 化合物番号 23 : (1R, 2S, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3-(2-フェニルベンジルスルファニル)-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル、

化合物番号 24 : (1R, 2S, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3-(4-メトキシベンジルスルファニル)-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル、

10 化合物番号 25 : (1R, 2S, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3-(4-フルオロベンジルスルファニル)-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル、

化合物番号 26 : (1R, 2S, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3-(4-t-ブチルベンジルスルファニル)-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル、

化合物番号 27 : (1R, 2S, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3-(3-トリフルオロメチルベンジルスルファニル)-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル、

20 化合物番号 28 : (1R, 2S, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3-(1-ブロモ-ナフタレン-2-イルメチルスルファニル)-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル、

化合物番号 29 : (1R, 2S, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3-(3,4-ジクロロベンジルスルファニル)-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,

25 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル、

化合物番号 30 : (1R, 2S, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3-(3,4-ジクロロベンジルスルファニル)-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル、

化合物番号 31 : (1R, 2S, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3-(3,

4-ジクロロベンジルスルフィニル) - 6-フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル、  
化合物番号 32 : (1R, 2S, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3- (3, 4-ジクロロベンジルスルフォニル) - 6-フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル、  
化合物番号 33 : (1R, 2S, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3- (3, 4-ジクロロフェニルスルファニル) - 6-フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル、  
化合物番号 34 : (1R, 2S, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3- (3-クロロ-2, 6-ジフルオロベンジルスルファニル) - 6-フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル、  
化合物番号 35 : (1R, 2S, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3- (プロピルスルファニル) - 6-フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル、  
化合物番号 36 : (1R, 2S, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3- (1-フェニル-エチルスルファニル) - 6-フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル、  
化合物番号 37 : (1R, 2S, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3- [ビス-(4-フルオロフェニル) メチルスルファニル] - 6-フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル、  
化合物番号 38 : (1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3- (3, 4-ジクロロベンジルアミノ) - 6-フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル、  
化合物番号 39 : (1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3- [N, N- (3, 4-ジクロロベンジル) メチルアミノ] - 6-フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル、  
化合物番号 40 : (1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3- (3, 4-ジクロロベンゾイルアミノ) - 6-フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル、

化合物番号41：(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)－2－アミノ－3－(3, 4－ジクロロベンゾイルオキシ)－6－フルオロビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン－2, 6－ジカルボン酸 2－ベンジルエステル 6－エチルエステル、  
 化合物番号42：(1R, 2S, 3R, 5R, 6R)－2－アミノ－3－(3, 4－ジクロロベンジルスルファニル)－6－フルオロビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン－2, 6－ジカルボン酸 2－エチルエステル、  
 化合物番号43：(1R, 2S, 3R, 5R, 6R)－2－アミノ－3－(3, 4－ジクロロベンジルスルファニル)－6－フルオロビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン－2, 6－ジカルボン酸 6－イソブチルエステル、及び  
 化合物番号44：(1R, 2S, 3R, 5R, 6R)－2－アミノ－3－(3, 4－ジクロロベンジルスルファニル)－6－フルオロビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン－2, 6－ジカルボン酸 6－ベンジルエステルである。

(試験例1) 被検薬の代謝型グルタメート受容体mG1uR2安定発現CHO細胞でのcAMP蓄積に及ぼす効果(拮抗作用)

代謝型グルタメート受容体mG1uR2安定発現CHO細胞を、10%透析牛胎児血清含有ダルペッコ改変イーグル培地[1% proline, 50 units/mL penicillin, 50 µg/ml streptomycin, 2 mM L-glutamine(用時添加)]を用いて  $1.26 \times 10^4$  cells/well/0.32 cm<sup>2</sup>/150 µlの割合で96穴プレートに播種し、37°C、5% CO<sub>2</sub>下で2日間培養を行った。その後、L-glutamine free 培地に交換し、4時間後に上清を吸引除去し、150 µLのPBS(+)－IBMX(10 mM PBS(－), 1 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM CaCl<sub>2</sub>, 1 mM IBMX)で洗浄し、100 µLの被検体(最終濃度0.3 nM～100 µM)を含有したPBS(+)－IBMXを添加して20分間、37°C、5% CO<sub>2</sub>存在下でインキュベーションを行った。2 µLの500 µM forskolin(最終濃度10 µM)を添加して15分間、37°Cで5% CO<sub>2</sub>存在下インキュベーションを行い、forskolin刺激cAMP蓄積量に及ぼすグルタミン酸の抑制効果に対する被検薬の効果を検討した(コントロールは、化合物無添加の条件とする。(Tanabe et al, Neuron, 8, 169-179 (1992))。200 µLの氷冷エタノールを

添付して反応停止し、上清を別のプレートに全量回収した後、エバポレーターで常温乾固、-20°Cで保存した。乾固したサンプルは、cAMP EIA kit (アマシャム社)を用いてcAMP量を定量した。各cAMP量からコントロールの値を差し引いた。10 μM forskolin 刺激cAMP增加に対する30 μMグルタミン酸の抑制を50%拮抗する被検薬の濃度IC<sub>50</sub>値を求めた。

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が水素原子である本発明化合物 [II] は、本試験例に記載の測定において、低いIC<sub>50</sub>値を示した。

(試験例2) 被検薬の代謝型グルタメート受容体mGluR2安定発現CHO細胞での[<sup>3</sup>H]MGS0008受容体結合試験に及ぼす効果

代謝型グルタメート受容体mGluR2安定発現CHO細胞を、10%透析牛胎児血清含有ダルベッコ改変イーグル培地 [1% proline, 50 units/ml penicillin, 50 μg/mL streptomycin, 2 mM L-glutamine (用時添加)] でT-225フラスコに播種し、37°C、5%CO<sub>2</sub>下で培養を行った。コンフルエントの状態でPBS(-)で2回洗浄してセルスクレーパーで細胞を剥離し、4°C、1000×g、15分間遠心分離を行って細胞を回収した。得られた沈さは、-80°Cで保存した。用時溶解して、50 mM Tris-HCl緩衝液 (pH 7.4)に懸濁した。懸濁液をホモジナイザーで20秒間ホモジナイズ後、4°C、48,000×g、20分間遠心分離を行って沈さを得た。上記緩衝液で再度懸濁、ホモジナイズ後に37°C、15分間インキュベートし、4°C、48,000×g、20分間遠心分離を行った。さらに得られた沈さを、2回遠心洗浄した後に50 mM Tris-HCl緩衝液 (2 mM MgCl<sub>2</sub>, pH 7.4)でホモジナイズして膜画分を得た。受容体結合試験は、膜濃度50~200 μg/0.5 mL assayの範囲で行った。膜画分に被検薬と3 nM [<sup>3</sup>H]MGS0008を添加して、25°Cで1時間インキュベーションを行った。Brandel cell harvesterを用いて0.3% polyethylenimineに予め浸したWhatman GF/Cフィルター上に吸引濾過することによって反応を停止した。吸引濾過後、フィルターは氷冷50 mM Tris-HCl緩衝液 (2 mM MgCl<sub>2</sub>, pH 7.4) 3 mLで3回洗浄した。得られたフィルターに10 mLのAquasol-2を添加して6時間以上放置して、Beckman LS6000

液体シンチレーションカウンターで蛍光活性を測定した。非特異的結合は  $10 \mu M$  LY354740 存在下で測定し、各結合量から差し引いた。溶媒による [ $^3H$ ] MGS0008 結合量に対して 50 % 抑制する被検薬の濃度  $IC_{50}$  値を求めた。

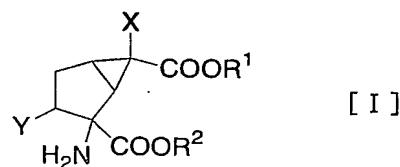
本発明化合物式 [I] 中、 $R^1$  及び  $R^2$  及が水酸基で  $R^3$  が水素原子で示される化合物、すなわち表 1 中の化合物 1 – 58 は本試験例に記載の測定において、mG 1  $\mu M$  受容体に対し  $IC_{50}$  値が  $200 nM$  以下の強い結合作用を示した。

### 産業上の利用可能性

本発明の化合物は、メタボトロピックグルタミン酸受容体の拮抗薬として利用され得る。従って、本発明によれば、統合失調症、不安およびその関連疾患、うつ病、二極性障害、てんかん等の精神医学障害の治療および予防、薬物依存症、認知障害、アルツハイマー病、ハンチントン舞蹈病、パーキンソン病、筋硬直に伴う運動障害、脳虚血、脳不全、脊髄障害、頭部障害等の精神学的疾患の治療および予防、鎮痙、鎮痛、鎮吐等に有効な医薬品の提供も可能となった。

## 請求の範囲

## 1. 式 [I]



[式中、

5  $R^1$  及び  $R^2$  は、同一又は異なって、水素原子、 $C_{1-10}$  アルキル基、フェニル基、ナフチル基、1若しくは2個のフェニル基で置換された $C_{1-10}$  アルキル基、 $C_{2-10}$  アルケニル基、 $C_{2-10}$  アルキニル基、ヒドロキシル $C_{2-10}$  アルキル基、 $C_{1-10}$  アルコキシカルボニル $C_{1-10}$  アルキル基、アミノ $C_{2-10}$  アルキル基、又は $C_{1-10}$  アルコキシ $C_{1-10}$  アルキル基を示し、

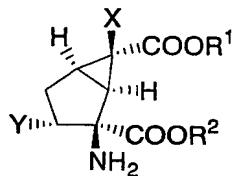
10  $X$  は、水素原子又はフッ素原子を示し、

$Y$  は、アミノ基、 $-SR^3$ 、 $-S(O)_nR^7$ 、 $-SCHR^3R^4$ 、 $-S(O)_nCHR^3R^4$ 、 $-NHCHR^3R^4$ 、 $-N(CHR^3R^4)(CHR^5R^6)$ 、 $-NHCOR^3$ 、又は $-OCOR^7$ を示す（式中、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  及び  $R^6$  は、同一又は異なって、水素原子、 $C_{1-10}$  アルキル基、フェニル基、ナフチル基、1～7個のハロゲン原子で置換されたナフチル基、複素芳香族基を示すか、又は、“ハロゲン原子、フェニル基、 $C_{1-10}$  アルキル基、 $C_{1-10}$  アルコキシ基及びトリフルオロメチル基からなる群より選ばれる1～5個の置換基で置換されたフェニル基”を示し、

$R^7$  は、 $C_{1-10}$  アルキル基、フェニル基、ナフチル基、1～7個のハロゲン原子で置換されたナフチル基、又は複素芳香族基を示すか、又は、“ハロゲン原子、フェニル基、 $C_{1-10}$  アルキル基、 $C_{1-10}$  アルコキシ基及びトリフルオロメチル基からなる群より選ばれる1～5個の置換基で置換されたフェニル基”を示し、 $n$  は1又は2の整数を示す。）] で表される2-アミノービシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

## 2. 式 [II]

[ II ]



[式中、

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、同一又は異なって、水素原子、C<sub>1-10</sub>アルキル基、フェニル基、ナフチル基、1若しくは2個のフェニル基で置換されたC<sub>1-10</sub>アルキル基、C<sub>2-10</sub>アルケニル基、C<sub>2-10</sub>アルキニル基、ヒドロキシルC<sub>2-10</sub>アルキル基、C<sub>1-10</sub>アルコキシカルボニルC<sub>1-10</sub>アルキル基、アミノC<sub>2-10</sub>アルキル基、又はC<sub>1-10</sub>アルコキシC<sub>1-10</sub>アルキル基を示し、

Xは、水素原子又はフッ素原子を示し、

Yは、アミノ基、-SR<sup>3</sup>、-S(O)<sub>n</sub>R<sup>7</sup>、-SCHR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-S(O)<sub>n</sub>CHR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-NHCHR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>、-N(CHR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>)(CHR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)、-NHCOR<sup>3</sup>、又は-OCOR<sup>7</sup>を示す（式中、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、及びR<sup>6</sup>は同一又は異なって、水素原子、C<sub>1-10</sub>アルキル基、フェニル基、ナフチル基、1～7個のハロゲン原子で置換されたナフチル基、複素芳香族基を示すか、又は、“ハロゲン原子、フェニル基、C<sub>1-10</sub>アルキル基、C<sub>1-10</sub>アルコキシ基及びトリフルオロメチル基からなる群より選ばれる1～5個の置換基で置換されたフェニル基”を示し、

R<sup>7</sup>は、C<sub>1-10</sub>アルキル基、フェニル基、ナフチル基、1～7個のハロゲン原子で置換されたナフチル基、又は複素芳香族基を示すか、又は、“ハロゲン原子、フェニル基、C<sub>1-10</sub>アルキル基、C<sub>1-10</sub>アルコキシ基及びトリフルオロメチル基からなる群より選ばれる1～5個の置換基で置換されたフェニル基”を示し、

nは1又は2の整数を示す。）]で表される2-アミノ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

3. 前記式 [II] 中、R<sup>2</sup>が、水素原子である請求項2に記載の2-アミノ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

4. 前記式 [II] 中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が、ともに水素原子である請求項2に記載の2-アミノーピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

5. 前記式 [II] 中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が、ともに水素原子であり、

Xがフッ素原子である請求項2に記載の2-アミノーピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

6. 前記式 [II] 中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が、ともに水素原子であり、

Xが水素原子である請求項2に記載の2-アミノーピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

7. 前記式 [II] 中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が、ともに水素原子であり、

Xがフッ素原子であり、

Yが-SR<sup>3</sup> (-SR<sup>3</sup>は、前記の同義である。) である請求項2に記載の2-アミノーピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

8. 前記式 [II] 中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が、ともに水素原子であり、

Xがフッ素原子であり、

Yが-S(O)<sub>n</sub>R<sup>7</sup> (-S(O)<sub>n</sub>R<sup>7</sup>は、前記の同義である。) である請求項2に記載の2-アミノーピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

9. 前記式 [II] 中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が、ともに水素原子であり、

Xがフッ素原子であり、

Yが-SCHR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> (-SCHR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>は、前記の同義である。) である請求項2に記載の2-アミノーピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

10. 前記式 [II] 中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が、ともに水素原子であり、

Xがフッ素原子であり、

Yが-S(O)<sub>n</sub>CHR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> (-S(O)<sub>n</sub>CHR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>は、前記の同義である。) である請求項2に記載の2-アミノーピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6

ージカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

1 1. 前記式 [II] 中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が、ともに水素原子であり、

Xがフッ素原子であり、

Yが-NHCHR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> (-NHCHR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>は、前記の同義である。) である請

5 求項2に記載の2-アミノービシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

1 2. 前記式 [II] 中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が、ともに水素原子であり、

Xがフッ素原子であり、

Yが-N (CHR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>) (CHR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>) (-N (CHR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>) (CHR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>))

10 は、前記の同義である。) である請求項2に記載の2-アミノービシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

1 3. 前記式 [II] 中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が、ともに水素原子であり、

Xがフッ素原子であり、

15 Yが-NHCOR<sup>3</sup> (-NHCOR<sup>3</sup>は、前記の同義である。) である請求項2に記載の2-アミノービシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

1 4. 前記式 [II] 中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が、ともに水素原子であり、

Xがフッ素原子であり、

20 Yが-OCOR<sup>7</sup> (-OCOR<sup>7</sup>は、前記の同義である。) である請求項2に記載の2-アミノービシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

1 5. 前記式 [II] 中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が、ともに水素原子であり、

Xが水素原子であり、

25 Yが-SR<sup>3</sup> (-SR<sup>3</sup>は、前記の同義である。) である請求項2に記載の2-アミノービシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

1 6. 前記式 [II] 中、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が、ともに水素原子であり、

Xが水素原子であり、

Yが $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^7$  ( $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^7$ は、前記の同義である。) である請求項2に記載の2-アミノービシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

17. 前記式[II]中、 $\text{R}^1$ 及び $\text{R}^2$ が、ともに水素原子であり、

5 Xが水素原子であり、

Yが $-\text{SCHR}^3\text{R}^4$  ( $-\text{SCHR}^3\text{R}^4$ は、前記の同義である。) である請求項2に記載の2-アミノービシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

18. 前記式[II]中、 $\text{R}^1$ 及び $\text{R}^2$ が、ともに水素原子であり、

10 Xが水素原子であり、

Yが $-\text{S}(\text{O})_n\text{CHR}^3\text{R}^4$  ( $-\text{S}(\text{O})_n\text{CHR}^3\text{R}^4$ は、前記の同義である。) である請求項2に記載の2-アミノービシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

19. 前記式[II]中、 $\text{R}^1$ 及び $\text{R}^2$ が、ともに水素原子であり、

15 Xが水素原子であり、

Yが $-\text{NHCHR}^3\text{R}^4$  ( $-\text{NHCHR}^3\text{R}^4$ は、前記の同義である。) である請求項2に記載の2-アミノービシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

20. 前記式[II]中、 $\text{R}^1$ 及び $\text{R}^2$ が、ともに水素原子であり、

20 Xが水素原子であり、

Yが $-\text{N}(\text{CHR}^3\text{R}^4)(\text{CHR}^5\text{R}^6)$  ( $-\text{N}(\text{CHR}^3\text{R}^4)(\text{CHR}^5\text{R}^6)$ は、前記の同義である。) である請求項2に記載の2-アミノービシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

25 21. 前記式[II]中、 $\text{R}^1$ 及び $\text{R}^2$ が、ともに水素原子であり、

Xが水素原子であり、

Yが $-\text{NHCOR}^3$  ( $-\text{NHCOR}^3$ は、前記の同義である。) である請求項2に記載の2-アミノービシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

22. 式[II]で表される化合物が、

(1R, 2S, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3-(チオフェン-2-イルメチルスルファニル)-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸、

5 (1R, 2S, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3-(2-フェニルベンジルスルファニル)-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸、

10 (1R, 2S, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3-(4-メトキシベンジルスルファニル)-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸、

(1R, 2S, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3-(4-フルオロベンジルスルファニル)-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸、

15 (1R, 2S, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3-(4-t-ブチルベンジルスルファニル)-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸、

(1R, 2S, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3-(3-トリフルオロメチルベンジルスルファニル)-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸、

20 (1R, 2S, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3-(1-ブロモ-ナフタレン-2-イルメチルスルファニル)-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸、

(1R, 2S, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルファニル)-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸

25 (1R, 2S, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルファニル)-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸、

(1R, 2S, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルフィニル)-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-

ジカルボン酸、

(1R, 2S, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3- (3, 4-ジクロロベンジルスルフォニル) - 6-フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸、

5 (1R, 2S, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3- (3, 4-ジクロロフェニルスルファニル) - 6-フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸、

(1R, 2S, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3- (3-クロロ-2, 6-ジフルオロベンジルスルファニル) - 6-フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸、

10 (1R, 2S, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3- (プロピルスルファニル) - 6-フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸、

(1R, 2S, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3- (1-フェニル-エチルスルファニル) - 6-フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸、

15 (1R, 2S, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3- [ビス- (4-フルオロフェニル) メチルスルファニル] - 6-フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸、

20 (1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2, 3-ジアミノ-6-フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸、

(1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3- (3, 4-ジクロロベンジルアミノ) - 6-フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸、

25 (1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3- [N, N- (3, 4-ジクロロベンジル) メチルアミノ] - 6-フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸、

(1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3- (3, 4-ジクロロベンゾイルアミノ) - 6-フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸、又は

(1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3- (3, 4-ジクロロベンゾイルオキシ) - 6-フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸である

請求項 2 に記載の 2-アミノ-ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジ

5 カルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

23. 式 [II] で表される化合物が、

(1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2, 3-ジアミノ-6-フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル、

10 (1R, 2S, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3- (チオフェン-2-イルメチルスルファニル) - 6-フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル、

(1R, 2S, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3- (2-フェニルベンジルスルファニル) - 6-フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル、

15 (1R, 2S, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3- (4-メトキシベンジルスルファニル) - 6-フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル、

(1R, 2S, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3- (4-フルオロベンジルスルファニル) - 6-フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル、

20 (1R, 2S, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3- (4-t-ブチルベンジルスルファニル) - 6-フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル、

(1R, 2S, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3- (3-トリフルオロメチルベンジルスルファニル) - 6-フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル、

(1R, 2S, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3- (1-ブロモ-ナフタレン-2-イルメチルスルファニル) - 6-フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル、

(1R, 2S, 3R, 5R, 6R) -2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルファニル)-ビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸2-ベンジルエステル 6-エチルエステル、

(1R, 2S, 3R, 5R, 6R) -2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルファニル)-6-フルオロビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル、

(1R, 2S, 3R, 5R, 6R) -2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルフィニル)-6-フルオロビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル、

(1R, 2S, 3R, 5R, 6R) -2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルfonyl)-6-フルオロビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル、

(1R, 2S, 3R, 5R, 6R) -2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロフェニルスルファニル)-6-フルオロビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル、

(1R, 2S, 3R, 5R, 6R) -2-アミノ-3-(3-クロロ-2, 6-ジフルオロベンジルスルファニル)-6-フルオロビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル、

(1R, 2S, 3R, 5R, 6R) -2-アミノ-3-(プロピルスルファニル)-6-フルオロビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル、

(1R, 2S, 3R, 5R, 6R) -2-アミノ-3-(1-フェニル-エチルスルファニル)-6-フルオロビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル、

(1R, 2S, 3R, 5R, 6R) -2-アミノ-3-[ピス-(4-フルオロフェニル)メチルスルファニル]-6-フルオロビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル、

(1R, 2R, 3R, 5R, 6R) -2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルアミノ)-6-フルオロビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2, 6-ジカルボ

ン酸 ジエチルエステル、

(1R, 2R, 3R, 5R, 6R) -2-アミノ-3-[N, N-(3, 4-ジクロロベンジル)メチルアミノ]-6-フルオロビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル、

5 (1R, 2R, 3R, 5R, 6R) -2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンゾイルアミノ)-6-フルオロビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル、

(1R, 2R, 3R, 5R, 6R) -2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンゾイルオキシ)-6-フルオロビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル、

10 10 ルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル、

(1R, 2S, 3R, 5R, 6R) -2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルファニル)-6-フルオロビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-エチルエステル、

15 (1R, 2S, 3R, 5R, 6R) -2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルファニル)-6-フルオロビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 6-イソブチルエステル、又は

(1R, 2S, 3R, 5R, 6R) -2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルファニル)-6-フルオロビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 6-ベンジルエステル

20 である請求項2に記載の2-アミノービシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

24. 請求項1～23のいずれか1項に記載の2-アミノービシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物を有効成分とする医薬。

25. 25. グループIIメタボトロピックグルタミン酸受容体拮抗薬である請求項24に記載の医薬。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/009384

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07C229/50, 317/48, 323/61, 233/81, A61K31/198, 31/216, 31/381, A61P25/12, 25/14, 25/16, 25/24, A61P25/28, 25/30, 43/00, C07D333/18

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07C229/50, 317/48, 323/61, 233/81, A61K31/198, 31/216, 31/381, A61P25/12, 25/14, 25/16, 25/24, A61P25/28, 25/30, 43/00, C07D333/18

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CA (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2000-86597 A (F. Hoffmann-La Roche AG.), 28 March, 2000 (28.03.00), Claims; examples 28, 30, 31 & DE 19941675 A1 & US 6107342 A & GB 2341179 A & FR 2786768 A1	1-4, 6, 24, 25 1-25
Y	WO 02/68380 A1 (ELI LILLY AND CO.), 06 September, 2002 (06.09.02), Claims (Family: none)	1-25
Y	JP 2001-525825 A (ELI LILLY AND CO.), 11 December, 2001 (11.12.01), Claims & EP 878463 A1 & WO 98/51655 A1 & US 5958960 A	1-25

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E"	earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&"	document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
18 August, 2004 (18.08.04)

Date of mailing of the international search report  
07 September, 2004 (07.09.04)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Faxsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/009384

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2000-500754 A (ELI LILLY AND CO.), 25 January, 2000 (25.01.00), Claims & EP 774454 A1 & WO 97/17952 A1 & US 5912248 A	1-25
Y	JP 2000-336071 A (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 05 December, 2000 (05.12.00), Claims; Par. Nos. [0004], [0104] & WO 00/12464 A1 & EP 1110943 A1	1-25

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. C1' C07C229/50, 317/48, 323/61, 233/81, A61K31/198, 31/216, 31/381, A61P25/12, 25/14, 25/16, 25/24, A61P25/28, 25/30, 43/00, C07D333/18

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. C1' C07C229/50, 317/48, 323/61, 233/81, A61K31/198, 31/216, 31/381, A61P25/12, 25/14, 25/16, 25/24, A61P25/28, 25/30, 43/00, C07D333/18

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CA (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 2000-86597 A(エフ・ホフマンーラ ロシュ アーゲー)2000.03.28, 特許請求の範囲, 例28, 30, 31	1-4, 6, 24, 25
Y	& DE 19941675 A1 & US 6107342 A & GB 2341179 A & FR 2786768 A1	1-25
Y	WO 02/68380 A1(ELI LILLY AND COMPANY)2002.09.06, Claims (ファミリーなし)	1-25
Y	JP 2001-525825 A(イーライ・リリー・アンド・カンパニー)2001.12.11, 特許請求の範囲 & EP 878463 A1 & WO 98/51655 A1 & US 5958960 A	1-25

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

18.08.2004

国際調査報告の発送日

07.9.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

吉良 優子

4H 3036

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

C (続き) . 関連すると認められる文献		関連する 請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
Y	JP 2000-500754 A(イーライ・リリー・アンド・カンパニー)2000.01.25, 特許請求の範囲 & EP 774454 A1 & WO 97/17952 A1 & US 5912248 A	1-25
Y	JP 2000-336071 A(大正製薬株式会社)2000.12.05, 特許請求の範囲,【0004】,【0104】 & WO 00/12464 A1 & EP 1110943 A1	1-25